
AUS DEM LEHRSTUHL FÜR UROLOGIE
PROFESSOR DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINFLUSS KLINISCHER
UND HISTOPATHOLOGISCHER KRITERIEN
AUF DAS
KARZINOMSPEZIFISCHE ÜBERLEBEN
VON PATIENTEN MIT
DUCTUS-BELLINI-KARZINOM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Valentina Wenzl
2015

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR UROLOGIE
PROFESSOR DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINFLUSS KLINISCHER
UND HISTOPATHOLOGISCHER KRITERIEN
AUF DAS
KARZINOMSPEZIFISCHE ÜBERLEBEN
VON PATIENTEN MIT
DUCTUS-BELLINI-KARZINOM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Valentina Wenzl
2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Matthias May

2. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Wissenschaftliche Grundlagen für die Dissertationsschrift.....	7
2.1	Prognosestratifizierung bei Nierenzellkarzinompatienten.....	7
2.2	Epidemiologie des Ductus-Bellini-Karzinoms.....	14
2.3	Diagnostik des Ductus-Bellini Karzinoms.....	15
2.4	Therapie des Ductus-Bellini Karzinoms	18
2.4.1	Lokalisiertes DBC.....	18
2.4.2	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DBC	20
3	Material und Methoden	23
3.1	Patientenkollektiv	23
3.2	Erhebung klinischer Variablen	23
3.3	Erhebung pathologischer Variablen	23
3.4	Erhebung der Follow-Up-Daten	24
3.5	Anwendung des postoperativen Karakiewicz-Nomogramms	25
3.6	Statistische Analysen.....	26
4	Ergebnisse	28
4.1	Deskriptive Patientenkriterien	28
4.2	Univariate Analyse des karzinomspezifischen Überleben der Studienkriterien (univariates Cox-Modell)	30
4.3	Multivariate Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (multivariates Cox-Modell).....	32
4.4	Zusammensetzung des Risikomodells und Beschreibung der Risikogruppen	34
4.5	Univariate Analyse des karzinomspezifischen Überlebens in den Risikogruppen	35
4.6	Interne Validität der unabhängigen Faktoren im multivariaten Modell und prädiktive Genauigkeiten nach Harrell	36
4.7	Vergleich der Überlebensraten mit den prognostizierten Überlebensraten durch das Karakiewicz-Nomogramm	37
5	Diskussion	38

6 Zusammenfassung	43
7 Literaturverzeichnis	45
8 Erklärung	
9 Danksagung	

**Peer-Review Originalarbeiten der Doktorandin zum
Dissertationsthema:**

1. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma: development of a disease specific risk model.

May M, Ficarra V, Shariat SF, Zigeuner R, Chromecki T, Cindolo L, Burger M, Gunia S, Feciche B, **Wenzl V**, Aziz A, Chun F, Becker A, Pahernik S, Simeone C, Longo N, Zucchi A, Antonelli A, Mirone V, Stief C, Novara G, Brookman-May S; CORONA and SATURN projects; Young Academic Urologists Renal Cancer Group.

J Urol. 2013 Aug;190(2):458-63.

2. Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series.

Brookman-May S, May M, Ficarra V, Kainz MC, Kampel-Kettner K, Kohlschreiber S, **Wenzl V**, Schneider M, Burger M, Wieland WF, Otto W, Tilki D, Gilfrich C, Hohenfellner M, Pahernik S, Chromecki TF, Stief C, Zigeuner R; Members of the CORONA (Collaborative Research On Renal Neoplasms Association) Project.

World J Urol. 2013 Oct;31(5):1309-16.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CCRCC	clear cell renal cell carcinoma, klarzelliges Nierenzellkarzinom
DBC	Ductus-Bellini-Karzinom
DSS	disease-specific survival, krankheitsspezifisches Überleben
EAU	European Association of Urology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	high risk, hohes Risiko
IFN- α	Interferon alpha
IL-2	Interleukin 2
IQR	Interquartile range, Interquartilsabstand
IR	intermediate risk, intermediäres Risiko
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LR	low risk, niedriges Risiko
LVI	lymphovaskuläre Infiltration
mRCC	metastatic renal cell carcinoma, metastasiertes NZK
mTOR	mammalian target of rapamycin
NSS	nephron sparing surgery, Nephron-schonende Chirurgie
NZK	Nierenzellkarzinom
PGP 9,5	protein gene product 9,5
RFA	Radiofrequenzablation
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

1 Einleitung

Mit einer Häufigkeit von nur 0,5-1 % aller Nierenzellkarzinome (NZK) ist das Ductus-Bellini-Karzinom (DBC; Synonym: Sammelrohrkarzinom) eine seltene histologische Variante. DBC zeigen eine frühzeitige lymphogene und hämatogene Tumorzell dissemination. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind sie häufig metastasiert und lassen im Allgemeinen einen kompromittierten klinischen Verlauf erkennen (1–5).

Die individuelle Prognose der Patienten mit operiertem DBC orientiert sich an der lokalen Tumorausbreitung und vor allem am Metastasierungsstatus. Sie bleibt auf Grund der bisher unzureichenden, da eher kasuistischen Datenlage aber schwer vorhersagbar (1–5).

Weltweit liegen aktuell nur drei Studien mit einer Fallzahl $n > 50$ zu operierten DBC vor. Es handelt sich hierbei um die Untersuchungen von Wright et al. ($n=135$), Abern et al. ($n=195$) und Tokuda et al. ($n=81$) (2,3,5). Wright und Abern bedienten sich beide der „The Surveillance, Epidemiology and End Results“ (SEER-) Datenbank (2,3).

Karakiewicz et al. stellten in ihrer Studie Patienten mit DBC und klarzelligem Nierenzellkarzinom (CCRCC), der häufigsten Entität der NZK, unter prognostischen Gesichtspunkten gegenüber. In dieser multizentrischen Studie bildeten die Autoren matched-pairs zwischen 41 Patienten mit DBC und 105 Patienten mit CCRCC, wobei die Kriterien Symptomatik, Tumorgröße, sowie histologischer Subtyp, Fuhrman Grad und das TNM Stadium abgeglichen wurden. Überraschenderweise ermittelten die Autoren dieser Studie ein vergleichbares karzinomspezifisches Überleben (DSS) zwischen den beiden Tumorentitäten (HR 1,1, $p=0,8$). Allerdings konnten sie prognostisch relevante Unterschiede bezüglich des Fuhrman Gratings, der Einteilung nach dem Grad der Dedifferenzierung vom Ursprungsgewebe (Grad 1-4), erkennbar machen (4). Es bleibt für diese Studie festzuhalten, dass die Patienten mit einem 1-Jahres-Überleben von 86 % ein primär besseres DSS im Vergleich zu anderen Studien aufwiesen. Tokuda et al. und Wright et al. kamen auf ein 1-Jahres-Überleben von 69 % bzw. 70 % für DBC. Betrachtet man die 5-Jahres-

Überlebensraten der verschiedenen Studien, so gleichen sich die Ergebnisse einander an. Etwa die Hälfte der Patienten war demnach nach 5 Jahren an den Folgen ihrer Tumorerkrankung verstorben (2–4).

In der vorliegenden multizentrischen Studie, die nach den Auswertungen der SEER-Datenbank durch Wright et al. und Abern et al. mit 95 DBC-Patienten die größte diesbezügliche Untersuchung darstellt, wurden verschiedene klinische und in diesem Kontext noch nicht beschriebene histopathologische Kriterien wie lymphovaskuläre Invasion, Tumornekrose und das Vorhandensein sarkomatoider Tumoranteile auf ihren unabhängigen prognostischen Einfluss geprüft. Das Ziel dieser Dissertation war es, eine Methode zur Prognosestratifizierung beim operierten DBC zu finden, welche die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag vereinfacht.

2 Wissenschaftliche Grundlagen für die Dissertationsschrift

2.1 Prognosestratifizierung bei Nierenzellkarzinompatienten

Sowohl die Patienten selbst als auch die behandelnden Ärzte wünschen sich nach Feststellung einer Tumorerkrankung eine möglichst genaue Auskunft über die Prognose der Erkrankung.

Für den Patienten ist es wichtig zu wissen, ob eine Heilung realistisch ist und mit welchen Einschränkungen in Zukunft zu rechnen ist. Der behandelnde Arzt muss hingegen zwischen den notwendigen Maßnahmen im Hinblick auf eine mögliche Heilung und den Gefahren einer eventuellen Übertherapie abwägen. Die gemeinsame Entscheidungsfindung des Arztes sowie des Patienten über die durchzuführende Therapie muss auf einem Wissen über die individuelle Prognose des Patienten basieren. Ebenso müssen in Anbetracht der hohen Kosten für neue Medikamente und apparative Diagnostiken ökonomische Interessen bedacht werden. Aus all diesen Gründen heraus ist es essentiell zu wissen, ob eine primär chirurgische Therapie ausreicht oder ob die Prognose durch Anwendung adjuvanter Therapie verbessert werden könnte. In Studien wird deshalb seit vielen Jahren untersucht, welche klinischen und pathologischen Variablen zu einer möglichst genauen Prognosestratifizierung herangezogen werden können, um dann den einzelnen Patienten mit einer für ihn wirkungsvollen und dennoch nebenwirkungsarmen Therapie zu behandeln. Gegenstand der Untersuchung vieler Studien beim operierten NZK ist das Tumorstadium, die Tumorgroße, der Differenzierungsgrad nach Fuhrman, die histopathologische Klassifizierung, lokale oder systemische Symptomatik, sowie eine eventuell vorhandene Metastasierung (6–12).

Schon 1974, in der 2. Auflage der TNM Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), wurde die Einteilung des NZK nach prognostischen Kriterien beschrieben. Um neuen Erkenntnissen und dem aktuellen Stand der Forschung gerecht zu werden wurde sie seither mehrmals überarbeitet. Die derzeit aktuelle 7.

Auflage wurde 2009 veröffentlicht und enthält eine Neubewertung der prognostischen Faktoren (13). Eine Übersicht dieser Klassifikation ist in Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1: 2009 TNM Klassifikation, 7.Auflage

T – Primärtumor			
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Primärtumor nachweisbar		
T1	Tumor ≤7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere beschränkt		
	T1a	Tumor ≤4 cm	
	T1b	Tumor >4 cm aber ≤7 cm	
T2	Tumor >7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere beschränkt		
	T2a	Tumor >7 cm aber ≤10 cm	
	T2b	Tumor >10 cm	
T3	Tumor reicht bis in große Gefäße oder perirenales Fettgewebe aber <u>nicht</u> in die ipsilaterale Nebenniere oder über die Gerotafaszie hinaus		
	T3a	Infiltration in V. renalis oder segmentale Venen,	
	T3b	Infiltration in V.cava unterhalb des Zwerchfells	
	T3c	Infiltration in V.cava oberhalb des Zwerchfells	
T4	Tumor infiltrierte bis über die Gerotafaszie hinaus oder Infiltration per continuitatem in die ipsilaterale Nebenniere		
N – Regionale Lymphknoten			
Nx	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
TNM – Stadieneinteilung			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden nach dieser aktuellen Einteilung klassifiziert. Eine Evaluation dieser Einteilung zeigt eine deutliche Verbesserung zur vorher gültigen Version von 2002 (14). Dennoch gibt es bei der TNM Klassifikation nicht berücksichtigte Variablen, die einen Einfluss auf die Prognose nehmen und in anderen Risikomodellen verschiedener Autoren, wie im Folgenden dargestellt, mit einem signifikanten Einfluss belegt wurden. Wie auch aus der TNM Klassifikation, in der die Einteilung der Tumore nach Größe eine bedeutende Rolle spielt, ersichtlich ist, konnte in vielen Studien bestätigt werden, dass die Tumorgöße allein bereits prognostischen Wert hat (15,16). Größere Tumoren sind mit höherer Wahrscheinlichkeit gering differenziert und zeigen eher einen hohen nukleären Entdifferenzierungsgrad nach Fuhrman. Dies wiederum ist ein weiterer prognostisch ungünstiger Faktor (17).

Eine erneute Änderung der UICC Stadieneinteilung mittels des TNM Systems befürworten die Autoren verschiedener Studien, die die Auswirkungen einer Infiltration in das Nierenhohlraum untersucht haben. Anderson et al. fanden eine signifikant ($p < 0,001$) schlechtere Prognose bei in das Nierenbeckenkelchsystem gewachsenen pT3-Tumoren als bei pT3-Tumoren, die dorthin nicht infiltrierten (18). Auch Brookman-May et al. sowie Verhoest et al. konnten den negativen Einfluss einer Infiltration in das Nierenbeckenkelchsystem an pT2-Tumoren beziehungsweise pT1-2-Tumoren zeigen (19,20).

Einen großen prognostischen Stellenwert besitzt der Nachweis einer Tumorsymptomatik. Karakiewicz et al. konnten zeigen, dass die Tumorgöße bei systemischer Symptomatik keinen die Prognose beeinflussenden Faktor mehr darstellt. Die Autoren berücksichtigten hier nur Patienten ohne Fernmetastasen (21). Bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ohne Fernmetastasen scheint eine große Variabilität im Verlauf zu bestehen. Trinh et al. konnten zeigen, dass der Prozentsatz der befallenen Lymphknoten eine genauere Prädiktion des weiteren Krankheitsverlaufes zulässt (21,22).

1999 entwickelten Motzer et al. Kriterien zur Prognosestratifizierung bei metastasiertem NZK (mRCC). Mittels der Risikofaktoren erniedrigter Karnofsky-Index $< 80\%$, erhöhte Laktat-Dehydrogenase (LDH), erniedrigtes Hämoglobin (Hb), erhöhtes korrigiertes Serumkalzium und Nephrektomie oder keiner Nephrektomie wurden Patienten in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem

Mortalitätsrisiko eingeteilt (23). 2002 und 2004 folgten Verbesserungen dieser Einteilung, so dass als Risikofaktoren der Karnofsky-Index, erniedrigtes Hb und erhöhtes korrigiertes Serumkalzium übrig blieben (24,25). Heng et al. griffen vier der fünf ursprünglichen Motzer-Kriterien (Karnofsky-Index, Hb, korrigiertes Serumkalzium und die Zeit von der Diagnose bis zur medikamentösen Therapie) auf, kombinierten diese mit den Faktoren Neutrophilen- und Thrombozytenzahl und konnten so eine Vorhersagekraft von 73 % bei mittels VEGF-Inhibitoren behandelten Patienten erzielen (26,27).

Detailliert zeigen Brookman-May et al in ihrer Arbeit verschiedene Studien auf, die sich mit dem Einfluss des Übergewichts der Patienten auf das DSS beschäftigen. In einigen Studien zeigt sich ein über der Norm liegender Body-Mass-Index (BMI, kg/m^2), als prognostisch günstiger Faktor für das Überleben (28). Die Ergebnisse von Brookman-May et al. weisen allerdings darauf hin, dass sich nicht ein hoher BMI günstig, sondern ein Gewichtsverlust bei vorher bestehendem BMI unter 30 negativ auf das DSS auswirkt. Je höher der BMI bei Diagnosestellung, desto weniger relevant ist ein Gewichtsverlust, bis bei adipösen Patienten mit einem BMI >30 kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar ist (29). Mit einer Gruppierung von Hypoalbuminämie, unbeabsichtigtem Gewichtsverlust $>5\%$ des Ausgangsgewichts innerhalb der letzten sechs Monate oder BMI $<18,5$ konnten auch Morgan et al. zeigen, dass ein präoperativ bestehender schlechter Ernährungszustand eine signifikant ungünstigere Prognose für das DSS mit sich bringt. Das karzinomspezifische 3-Jahres-Überleben betrug hier 80,4 % für Patienten mit derart schlechtem Ernährungsstatus, verglichen mit 94,7 % für die Patienten der Kontrollgruppe mit normalem Ernährungszustand (30).

Um Patienten nicht unnötig lange in der Nachsorge zu behalten, werden Kriterien benötigt, die das erneute Auftreten des Tumorleidens nach primär kurativer Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten prognostizieren können. In Bezug auf eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit stellt ein hoher Fuhrman Grad allein bereits einen prognostisch ungünstigen Faktor dar (31).

In multivariater Cox-Regressionsanalyse gibt der PRELANE Score, berechnet aus den Kriterien Fuhrman Grad 3 und 4 (HR: 2,40; $p<0,001$), lymphovaskuläre Infiltration (LVI) (HR: 2,75; $p<0,001$) und einem Tumorstadium $>pT1$ (HR: 1,24; $p<0,001$) bei Erstdiagnose einen Anhaltspunkt, ob Patienten ein erhöhtes Risiko

haben, nach einem progressionsfreien Intervall von mehr als fünf Jahren ein spätes Rezidiv zu bekommen (32).

Kattan et al. konnten ein durch externe Validierung bestätigtes und äußerst aussagekräftiges Risikomodell entwickeln, welches auf der Basis von histologischem Subtyp, der Tumorgroße, dem TNM-Stadium in der Version von 1997 und dem Allgemeinzustand des Patienten die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren Nachsorge angibt (9,33).

Wie hier ausführlich dargestellt, gibt es Modelle mit verschiedenen Ansätzen, sowohl in Bezug auf die Statistik als auch auf die eingeschlossenen Faktoren, welche die Prognose eines Patienten mit NZK möglichst genau darstellen können. Die Vorhersagekraft dieser Modelle hat sich über die Jahre hinweg stetig verbessert. Erst kürzlich konnte durch externe Validierung den Nomogrammen zur Prognosestratifizierung von Karakiewicz et al. eine exzellente Aussagekraft von bis zu 88 % für das präoperative und bis zu 91 % für das postoperative Nomogramm bescheinigt werden (34–36). Überraschend sind vor allem die stabilen Ergebnisse dieser Untersuchungen trotz unterschiedlicher Kohorten. Tan et al. untersuchten asiatische Patienten und Cindolo et al. europäische sowie amerikanische Patienten. Dies zeigt die große Breite an Anwendungsmöglichkeiten der beiden Nomogramme auf, welche in der Realität der Klinik mit Patienten unterschiedlichster Herkunft tagtäglich gefordert wird.

Karakiewicz et al. empfehlen die Anwendung ihres extern validierten Nomogramms zur postoperativen Vorhersage des DSS bei allen NZK-Subtypen. In der folgenden Abbildung (Abbildung 1) sind die hierbei eingeschlossenen Parameter sowie deren Punktwerte zur Ermittlung einer Gesamtpunktzahl dargestellt (12). Aus diesem Summenscore kann dann im Nomogramm das DSS nach 1-, 2-, 5- und 10- Jahren abgeschätzt werden.

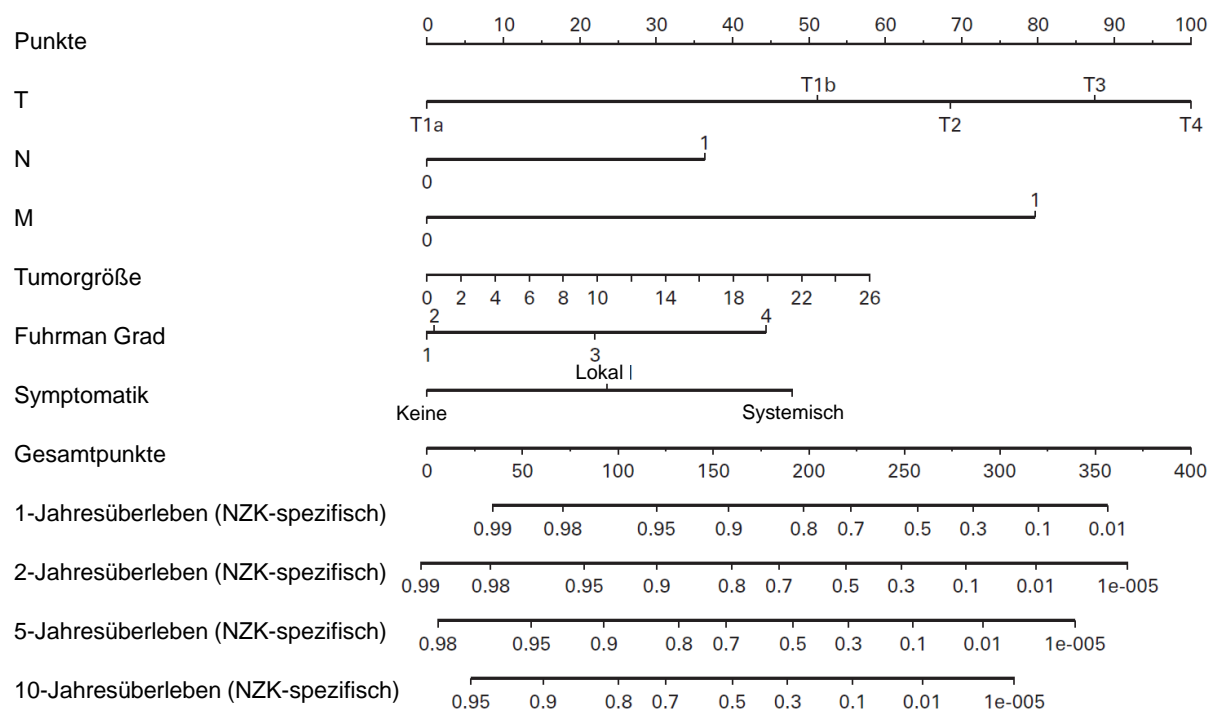


Abbildung 1: Karakiewicz-Nomogramm

Hierbei ist jedoch vollständig ungeprüft, ob sich die verschiedenen Nomogramme zur Prognosestratifizierung von Patienten mit operiertem NZK auch auf den Subtyp eines DBC anwenden lassen. Einige der existierenden Prognosesysteme schließen Patienten mit DBC aus, andere, wie die von Karakiewicz, stellen sich als allgemeingültige Nomogramme für alle Subtypen des NZK dar. Andererseits liegen ihrer Generierung keine Patienten mit DBC zugrunde, so dass eine belastbare Anwendung für Patienten mit diesem seltenen Subtyp ungewiss ist.

Die vorliegende Arbeit stellt weltweit den ersten Versuch dar, die spezifische onkologische Prognose von Patienten mit operiertem DBC anhand eines eigenständigen Risikomodells, basierend auf einfachen klinischen und histopathologischen Kriterien, abzubilden.

2.2 Epidemiologie des Ductus-Bellini-Karzinoms

Die heterogene Gruppe der NZK macht ca. 90 % aller Malignome der Niere aus. Weltweit sind 2-3 % aller Malignome NZK (1). Pro Jahr werden global ca. 190000 (37) und in Europa ca. 40000 (38) Neuerkrankungen gezählt. 91000 Todesfälle sind jährlich weltweit auf NZK zurückzuführen (39). Insgesamt ist eine höhere Inzidenz in entwickelten Ländern gegenüber Schwellenländern oder Dritte Welt Staaten beschrieben. In den letzten zwei Jahrzehnten wird, bis auf wenige Ausnahmen wie Dänemark und Schweden, innerhalb Europas sowie weltweit eine jährliche Inzidenzsteigerung von ca. 2 % beobachtet (39). Im Jahr 2000 zeigte sich für Westeuropa eine Inzidenz von 7,0–13,0/ 100000 Männern und 4,7–5,9/ 100000 Frauen (39). Dies ist unter anderem auf die immer häufigere, oft zufällige, Darstellung selbst kleiner Tumore mit Hilfe der modernen Schnittbildgebung zurück zu führen (40). Bezüglich der Mortalität lässt sich eine seit den 1980er Jahren in Skandinavien und seit den 1990er Jahren auch in Mitteleuropa sinkende Tendenz feststellen (1). Weiterhin steigende Mortalitätsraten sind für Länder wie Kroatien, Estland, die Slowakei, Griechenland sowie Irland bekannt (41). Bei Männern zeigte sich europaweit ein Mortalitätsgipfel von 4,8/ 100000 in 1990-1994 mit einer deutlichen Abnahme auf 4,1/ 100000 in den Jahren 2000-2004. Frauen wiesen demnach zwischen 1990 und 1994 noch eine Mortalität von 2,1/ 100000 auf, welche 2000-2004 auf 1,8/ 100000 sank (39). Durch immer häufigere Entdeckung mittels heutiger bildgebender Verfahren nimmt die Zahl der zufällig entdeckten NZK zu. Diese weisen wiederholt eine geringere Tumorgöße und ein niedrigeres Tumorstadium als klinisch auffällige Tumoren auf (1, 42). Als anhand von epidemiologischen Studien etablierter Risikofaktor für die Entwicklung eines NZK gilt Nikotinabusus. Des Weiteren erhöhen Adipositas und Hypertonie das Risiko an einem NZK zu erkranken (1). Ebenso ist das Risiko für Menschen mit betroffenen Verwandten ersten Grades höher als das der Allgemeinbevölkerung (43,44). Auch wenn das berichtete Erkrankungsalter starke Schwankungen aufweist, ist anhand der Studien mit größeren Fallzahlen ein Altersgipfel bei NZK ebenso wie bei DBC in der 5. bis 7. Lebensdekade erkennbar (2,3,5,45,46). Männer sind etwas mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen (3,45–47). Bei Erstdiagnose zeigen knapp ein Drittel

der CCRCC ein fortgeschrittenes Stadium mit pT3-4, positiven Lymphknoten oder Fernmetastasierung (48,49). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines DBC dagegen können bei bis zu 44 % der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen und bei etwa einem Drittel der Patienten Fernmetastasen festgestellt werden (4,5,46). Die Patienten stellen sich oft mit lokal weit fortgeschrittenem und gering differenziertem (Fuhrman Grad 3 oder 4) Tumor vor (3,45,46). Literarisch zeigen sich die Symptome der klassischen NZK-Trias von Makrohämaturie, tastbarer Tumor und intermittierende Flankenschmerzen (1,46). Diese Trias ist beim NZK im Allgemeinen jedoch nur noch in 6-10 % der Fälle zu finden. Die Hälfte der Tumore werden heute inzidentiell bei Routineuntersuchungen, während Untersuchungen bei anderen Erkrankungen oder unspezifischen Symptomen entdeckt (1,50). Bei Patienten mit DBC konnten die Autoren der japanischen Studie allerdings in 30 % der Fälle Makrohämaturie und in 19 % Flankenschmerzen finden (5). Eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 50 % zeigt deutlich die allgemein schlechte Prognose des DBC (2–5). Dies zeigt auch das Hazard Ratio von 4,49 gegenüber einem CCRCC (48).

Eine Verallgemeinerung bezüglich epidemiologischer Daten zum DBC erscheint schwierig, wenn man die geringe Zahl aussagekräftiger Studien zu dieser seltenen Entität eines NZK betrachtet.

2.3 Diagnostik des Ductus-Bellini Karzinoms

Anhand histopathologischer und molekulargenetischer Kriterien können verschiedene Subtypen des NZK mit unterschiedlichen Prognosen unterschieden werden (37,38). Diese Arbeit bezieht sich auf das DBC, welches weniger als 1 % aller NZK ausmacht. DBC gelten als eine aggressive Form der NZK mit schlechter Prognose. Sie wachsen schon früh infiltrierend in das perirenale Fettgewebe und metastasieren früh lymphogen (45–47).

Heutzutage sind viele Patienten bei Diagnosestellung noch asymptomatisch, da Raumforderungen der Niere als Zufallsbefunde durch heute routinemäßig angewandte, bildgebende Verfahren immer häufiger werden und bereits über 50 % ausmachen (1). Es zeigt sich, dass inzidentiell entdeckte Tumoren signifikant kleiner sind, in einem früheren Stadium und weniger oft metastasiert erscheinen. Dies

ermöglicht vielfach eine Nierenteilresektion mit Erhalt des restlichen nicht-tumortragenden Nierengewebes (42).

Sobald ein Patient auf Grund der Symptome eines Tumors, wie Flankenschmerzen, Makrohämaturie oder einer tastbaren abdominellen Raumforderung den Arzt aufsucht, ist eine Bildgebung mittels Ultraschall indiziert. Die meisten Tumore lassen sich so darstellen. Um einen entdeckten Nierentumor weiter zu charakterisieren stellen die CT Abdomen sowie die MRT Abdomen, jeweils mit Kontrastmittel, geeignete Untersuchungsmethoden dar. Allgemein gilt eine in der CT arteriell kontrastmittelanreichernde solide Masse ohne Hinweis auf Fett als diagnostisch wegweisend für ein NZK und rechtfertigt eine operative Intervention (17). Da allerdings in der CT nicht immer sicher auszuschließen ist ob es sich bei dem untersuchten Nierentumor nicht um eine benigne Läsion handelt, muss eine präoperative Biopsie in Betracht gezogen werden. Eine genaue Diagnose des histologischen Subtyps ist wichtig um Therapieentscheidungen zu treffen. Kleine renale Tumore können in manchen Fällen zunächst mittels Watch and Wait Strategie überwacht werden. Bei primär inoperablen Patienten hilft das Wissen um den histologischen Subtyp, um gegebenenfalls adjuvante Therapien einsetzen zu können (1). Hierzu ist zu sagen, dass seit Einführung der neuen Stanzbiopsienadeln eine iatrogene Verbreitung von Tumorzellen mit einem Vorkommen von $<0,01\%$ sehr selten geworden ist und dieses Verfahren nun zur präoperativen Feststellung der Tumorentität geeignet ist (13). Eine weitere Rationale für eine präoperative Biopsie insbesondere kleiner solider Raumforderungen der Niere ($<4\text{ cm}$) kann das Argument sein, dass sich hier mit bis zu 25 % benigne Histologien finden lassen, die eine nachfolgende Operation unnötig werden lassen (51).

Auf Grund der Ähnlichkeit der DBC-Zellen mit normalen Sammelrohrzellen ist von einer Herkunft aus dem medullären Sammelrohrsystem auszugehen (37). In dem makroskopisch zumeist grau bis weiß erscheinenden Tumor finden sich Zellverbände mit tubulärem oder tubulopapillärem Muster mit erkennbar infiltrativem Wachstum. Dazwischen lassen sich Entzündungszellen, desmoplastisches Stroma oder auch eine Schleimproduktion nachweisen. Zusammen mit hämorrhagischen, nekrotischen und kalzifizierten Anteilen ergibt sich ein inhomogenes Bild. Dysplasien im angrenzenden Nierengewebe sind ebenso charakteristisch für das DBC (46,47,52).

Als Differentialdiagnosen sind immer auch das hochgradige papilläre NZK vom Typ 2, das medulläre NZK, Metastasen eines Tumors mit anderer Primärlokalisation und insbesondere ein Urothelkarzinom mit drüsenartigem Wachstum in Betracht zu ziehen. Die verschiedenen Charakteristika dieser Tumoren, wie zum Beispiel das fast ausschließliche Vorkommen von medullärem NZK bei jungen Patienten afrikanischer Herkunft mit Sichelzellanämie, können diagnostisch wegweisend sein (46).

Es scheint eine große Nähe zur Entität der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes zu bestehen, die teilweise konventionell-histologisch nur schlecht von DBC zu differenzieren sind. Ein Grund für die Ähnlichkeit dieser Tumore könnte die gemeinsame embryologische Abstammung der ursprünglichen Zellen aus dem Wolff'schen Gang sein (53). Immunhistochemische Färbungen können zur Differenzierung zwischen einem DBC und einem Urothelkarzinom herangezogen werden. So gilt eine positive Zytokeratin 20- Färbung sowie eine positive Färbung auf Zytokeratin mit geringem Molekulargewicht als Hinweis auf ein Urothelkarzinom (46). Erst kürzlich fanden die Autoren einer deutschen Studie einen weiteren diagnostisch wertvollen molekularen Marker zur Unterscheidung von Urothel- und Ductus-Bellini-Karzinomen. Das proteine gene product 9,5 (PGP 9,5), ein zytoplasmatisches Neuropeptid, ließ sich nur beim DBC und nicht beim Urothelkarzinom nachweisen (54). Andere NZK enthielten das PGP 9,5 ebenfalls, so dass eine Differenzierung der histologischen Subtypen des NZK mittels PGP 9,5 nicht möglich ist. Da dies die erste Studie dieser Art ist, sind die Ergebnisse zwar vielversprechend, bedürfen aber vor allem auf Grund der geringen Fallzahlen von nur 17 Urothelkarzinomen und 7 DBC weiterer Untersuchungen (54).

Ist ein DBC diagnostiziert sollte zu Zwecken des präoperativen Stagings neben einer Abdomen-CT oder –MRT eine Thorax-CT, mindestens aber ein Thorax-Röntgen, angefertigt werden. Die Untersuchung der Nierenfunktion mittels glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Serumkreatinin wird ebenso empfohlen (1). Sollte sich hierbei eine eingeschränkte Nierenfunktion zeigen oder die Funktion der tumorös befallenen Niere auf Grund einer Einzelniere oder dem Befall beider Nieren klinisch essentiell sein, sollte die Funktion der Nieren mittels Nierenszintigraphie getrennt untersucht werden (1).

2.4 Therapie des Ductus-Bellini Karzinoms

Die Therapie des DBC richtet sich bislang auf Grund unzureichender Datenlage und der geringen Zahl bekannter Fälle weitgehend nach den allgemeinen Therapieleitlinien für das NZK.

2.4.1 Lokalisiertes DBC

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei kleinen Tumoren (T1) und lokalisierter Erkrankung eine Nierenteilresektion im Sinne einer nephron-sparing-surgery (NSS), ein ähnliches Outcome besitzt wie die radikale Tumornephrektomie (55–59). Hierbei steht einer leicht höheren Komplikationsrate als bei radikaler Nephrektomie die Möglichkeit einer längeren Erhaltung der Organfunktion gegenüber, welche für das Überleben sowie für die Lebensqualität der Patienten eine tragende Rolle spielt (60–62). Kein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der laparoskopischen mit der offenen Nierenteilresektion gefunden werden, sodass eine durch einen erfahrenen Operateur durchgeführte laparoskopische Operation das gleiche Outcome besitzt wie eine offene NSS (1,56). Bei lokal fortgeschrittenem Tumor ($T \geq 2$), einer ungünstigen, schwer erreichbaren Lage des Tumors oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten ist die NSS keine geeignete Methode. Hier bleibt als kurativer Therapieansatz die offene oder laparoskopische radikale Nephrektomie der Goldstandard (63–66). Da sich bei der laparoskopischen radikalen Nephrektomie eine niedrigere Morbidität zeigt als bei der offenen, wird primär die laparoskopische radikale Nephrektomie für Tumoren bis einschließlich klinischer Einteilung T2 empfohlen (1). Einzelne Autoren propagieren eine simultane Adrenalektomie bei Tumoren größer 4 cm. Die Autoren der deutschen Studie von Siemer et al. zum Beispiel fanden in 23,3 % der Fälle falsch negative Ergebnisse bei radiologischer Untersuchung einer Nebenniereninfiltration (67). Spätere Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen, sondern zeigten im Gegenteil sogar eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei iatrogen bedingtem Verlust einer Nebenniere (68). So ist eine Adrenalektomie nur bei deutlichem radiologischem oder intraoperativem Hinweis auf eine Infiltration im Sinne einer Infiltration

percontinuitatem indiziert (1,69–72). Dies ist begründet mit einem fehlenden Überlebensvorteil bei Adrenalektomie nach 5 beziehungsweise 10 Jahren (1). Die Notwendigkeit einer radikalen Lymphadenektomie bei Tumornephrektomie wird derzeit noch kontrovers diskutiert (73). Keine Verbesserung des Langzeitüberlebens durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie konnten Blom et al. zeigen (74). Andere Autoren, wie zum Beispiel Capitanio et al. plädieren für eine Resektion von mindestens 15 Lymphknoten zu Stagingzwecken und stadienabhängig eine ausgedehnte retroperitoneale Lymphadenektomie, zumindest bei T4-Tumoren (75,76). Whitson et al. konnten eine Verlängerung des DSS bei den Patienten ihrer Studie feststellen, welche eine ausgedehnte Lymphadenektomie bei positivem L-Status erhalten haben (77). Es lässt sich zeigen, dass die Diskussion um die Notwendigkeit einer Lymphadenektomie bei Tumornephrektomie anhält und ein Bedarf an aussagekräftigen Studien zu dieser Fragestellung besteht. In den Updates von 2014 der Leitlinien der European Association of Urology (EAU) wird die Resektion der Lymphknoten nicht allgemein befürwortet. Es wird jedoch empfohlen, tastbare oder in bildgebenden Verfahren vergrößert erscheinende Lymphknoten chirurgisch zu entfernen um das Staging zu komplettieren (1).

Alternativen zur operativen Therapie bei nicht operablen Patienten bieten, nach vorhergehender Biopsie des Tumors, laparoskopische oder perkutane ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder Kryoablation (1,78,79). Als Kontraindikation für solche Verfahren gelten eine Tumorgroße >3 cm, multiple Metastasen oder eine infauste Prognose. Eine wirkliche Empfehlung zur RFA oder Kryotherapie kann auf Grund der mangelhaften Datenlage jedoch derzeit nicht gegeben werden (1). Andere minimal-invasive Techniken, wie die Mikrowellen-, Laserablation- oder hochfokussierte Ultraschall- (HIFU) Therapie sind derzeit noch Gegenstand experimenteller Studien (1). Die Strahlentherapie kann zur Symptomkontrolle bei Schmerzen auf Grund von Knochen- oder Hirnmetastasen in palliativen Situationen angewendet werden (80). Es scheint, dass eine Heilung auf Grund der niedrigen Strahlungssensibilität der NZK allgemein und des DBC im Besonderen hiermit nicht möglich ist (1,81). Nach vorangehender histologischer Diagnostik einer Stanzbiopsie ist ein abwartendes Verhalten im Sinne einer aktiven Beobachtung von älteren und insbesondere komorbiden Patienten bei kleinen, niedrig malignen Nierentumoren prinzipiell möglich (1,40). Unter aktiver Beobachtung

versteht man das zunächst abwartende Verhalten mit regelmäßiger bildgebender Kontrolle des Tumorwachstums und ein Einschreiten erst bei erkennbarer Ausbreitung (1). Das DBC als hochmaligne Entität bedarf allerdings, zumindest im Falle einer lokalisierten Erkrankung, einer chirurgischen Therapie (1,82). Für den Einsatz adjuvanter medikamentöser Therapien bei einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten NZK gibt es derzeit keine Empfehlung (1,83).

2.4.2 Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DBC

Außer zur Symptomkontrolle oder im Rahmen multizentrischer Evaluation neuer Chemotherapieschemata erscheint eine operative Therapie des metastasierten DBC nicht sinnvoll (84). Auf Grund der Größe und ihres infiltrativen Wachstums in die umliegenden Organe birgt eine operative Therapie lokal fortgeschrittener Tumore ein gewisses, wenn auch geringes, allgemeines Operationsrisiko, welches bei voraussichtlich nicht kurativ behandelbarem Tumor bedacht werden sollte (84). Verschiedene Studien zeigen ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben oder DSS bei kompletter operativer Resektion des Tumors sowie aller Metastasen (1,85,86). Eine allgemeine Empfehlung zur Metastasenresektion gibt es dennoch nicht, da im Falle eines mRCC jeweils eine Einzelfallentscheidung unter Einbezug möglicher Risikofaktoren, des individuellen Patientenwunsches und der Möglichkeit alternativer Therapien zur Symptomkontrolle zu treffen ist (1). Ebenso ist die Anwendung von Strahlentherapie zur Symptomkontrolle, insbesondere bei analgetikaresistenten Schmerzen bei mRCC eine Einzelfallentscheidung (1). Durch die geringe Chemotherapie- und Strahlensensibilität bedingt ergeben sich nur wenige Möglichkeiten zur weiteren Behandlung fortgeschrittener Tumore (sowohl adjuvant als auch palliativ). Die Kombination aus Gemcitabin und Doxorubicin hat möglicherweise bei einem Teil der Patienten einen Effekt bei sehr schnell wachsenden Tumoren. Dieser Effekt ist jedoch zu gering, um diese Chemotherapeutika in eine Standardtherapie einzubauen (87). Die bislang beste Evidenz entstammt einer multizentrischen Phase-II-Studie von Oudard et al., in der bislang nicht therapierten Patienten je nach Nierenfunktion Gemcitabine plus Cisplatin oder Carboplatin verabreicht wurde. Trotz allem zeigte sich hier nur eine

Ansprechrate von 26 %, davon 17 % mit kompletter und 83 % mit partieller Remission (88). Eine Chemotherapie wird bei mRCC in keiner Form empfohlen (1). Die Zytokintherapie mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- α (IFN- α) geht mit einer hohen Toxizität, vielen Nebenwirkungen und einer geringen Effektivität einher (89). Die Wirkung dieser Therapie erscheint begrenzt auf CCRCC und hat wenig oder gar keinen Effekt auf andere Subtypen des NZK, inbegriffen das DBC (90). Somit wird die Immuntherapie aktuell nicht mehr als Standardtherapie des mRCC empfohlen, die Ausnahme davon bildet die Interferongabe in Kombination mit Bevacizumab als Firstlinetherapie bei metastasierten CCRCC mit günstigem bis mittlerem Risikoprofil (1). Als Hilfe zur Einteilung der Patienten in Gruppen mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko dienen bis heute meist die Kriterien des Risiko-Models nach Motzer oder des Heng-Modells, welche vor allem klinische Merkmale einbeziehen (13,26). Viel Hoffnung wurde seit 2005 in die zielgerichteten Therapeutika, welche die Signaltransduktionswege der Tumorzellen auf molekularer Ebene beeinflussen, gesetzt. Eine komplette Remission ist dennoch selten, oftmals entwickeln die Patienten schon nach wenigen Monaten Resistenzen gegen die Erstlinientherapie (91). In verschiedenen Studien werden Kombinationstherapien bekannter Medikamente sowie neue Wirkstoffe evaluiert (89,92–95). Dies führte in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme empfohlener systemischer Therapiestrategien beim mRCC. Nach oben genannter Risikoeinteilung empfiehlt die EAU bei mRCC Sunitinib, Pazopanib oder bei mittlerem bis niedrigem Risiko IFN- α in Kombination mit Bevacizumab. Bei hohem Risiko gilt zusätzlich Temsirolimus als Erstlinienmedikament. Kinaseinhibitoren wie Sunitinib, als Erstlinienmedikament bei CCRCC eingesetzt, sowie Axitinib, ein Multi-Kinase-Inhibitor und derzeit second-line Therapeutikum für mRCC, zeigen ihre Wirkung fast ausschliesslich bei klarzelligen Tumoren. Vereinzelt konnte eine Wirkung auch beim papillären NZK gezeigt werden, nicht jedoch beim DBC (96,97). Anders verhält sich dies bei mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitoren wie Temsirolimus und Everolimus. Hier konnte insbesondere für die erstgenannte Substanz eine Wirksamkeit auch bei nicht klarzelligen NZK, inklusive DBC, festgestellt werden. In einer Phase-III-Studie zeigte sich ein um 49 % signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei Temsirolimusgabe im Vergleich zur Gabe von IFN- α . Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen CCRCC und nicht klarzelligen NZK, inklusive dem DBC (98–101). Bei

nichtklarzelligen Varianten gelten derzeit Everolimus und Temsirolimus neben Sunitinib als Erstlinienmedikament (1). Bis dato gibt es keine veröffentlichten Phase-III-Studien mit Fokus auf Patienten mit nicht klarzelligem NZK (1). Da sich insbesondere das DBC äußerst resistent gegenüber systemischen Therapien zeigt und es keine verwertbaren Daten zur medikamentösen Therapie gibt, gibt es bis heute keine speziellere Therapieempfehlung als die Empfehlung für metastasierte nicht klarzellige NZK. Wenn möglich sollten die Patienten in laufende Studien eingeschlossen werden (1).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden klinische und pathologische Daten von 95 (entsprechend 0,68 %) DBC-Patienten aus einer Kohorte von 14047 NZK-Patienten mit partieller oder radikaler Nephrektomie aus insgesamt 18 akademischen Zentren aufgezeichnet und analysiert. Die Daten entstammen der Zentren der SATURN und CORONA Projekte, sowie der Universitäten Hamburg und Regensburg aus den Jahren 1992 - 2010. Lokale Pathologen mit uropathologischer Expertise konnten 95 DBC Fälle bestätigen.

3.2 Erhebung klinischer Variablen

Das präoperative klinische Staging aller Patienten wurde mittels Abdomen-CT, Thorax-CT oder Thorax-Röntgen und einem großen Blutbild bestimmt. Bildgebende Verfahren des Knochens oder des Gehirns wurden angewandt, wenn durch eine Symptomatik der Verdacht auf eine dortige Metastasierung bestand. Keiner der 95 DBC-Patienten wurde adjuvant oder neo-adjuvant therapiert. Informationen zu den Patienten und die klinischen Merkmale wie Alter, Geschlecht, das Vorhandensein von lokaler oder systemischer Symptomatik, Seitenlokalisierung des Tumors, Art der Operation und der Metastasierungsstatus wurden aus lokalen Datenbanken der behandelnden Zentren gewonnen. Der ASA-Score (Score der American Society of Anesthesiologists, Werte zwischen 1 und 4) zum Zeitpunkt der Operation, anhand dessen man Einsicht in die allgemeine Morbidität der Patienten gewinnt, wurde erfasst.

3.3 Erhebung pathologischer Variablen

Alle Tumorproben wurden nach standardisierten pathologischen Verfahrensweisen verarbeitet und von erfahrenen Uro-Pathologen der einzelnen Zentren untersucht

und bewertet. Die histopathologische Diagnostik der DBC beinhaltete makroskopische und mikroskopische Aspekte des Tumors und in primär nicht eindeutigen Fällen auch immunhistochemische Analysen. In Anlehnung an die Definition von Srigley und Eble (47) wurde bei allen Tumoren das tubulopapilläre oder tubuläre Wachstumsmuster bestätigt. Ein Teil der DBC hatten desmoplastisches Stroma mit entzündlichen Infiltraten, die vor allem Plasmazellen oder Lymphozyten enthielten. Das pathologische Tumorstadium (pTNM) wurde einheitlich an das 2009 American Joint Committee on Cancer TNM Stagings System (TNM Staging System) angeglichen (16). Um die Tumorzelldifferenzierung zu bestimmen, wurde das Fuhrman Grading angewandt (6). Die LVI wurde definiert als das Vorhandensein von Tumorzellen in einem von Endothel ausgekleideten Raum ohne umschließende Muskelschicht. Zusätzlich wurde der maximale Tumordurchmesser in cm, das Vorkommen sarkomatoider Merkmale (positiv bewertet wenn $\geq 10\%$ des Zellverbands sarkomatoide Merkmale, das heißt spindelförmige Zellen welche an Sarkome erinnern, zeigte) sowie von Tumornekrose (als positiv bewertet wenn $\geq 20\%$ nekrotische Areale sichtbar waren) festgehalten. Informationen zur LVI und dem Vorkommen sarkomatoider Anteile waren in 90 (95 %) beziehungsweise 92 (97 %) Fällen festzustellen.

3.4 Erhebung der Follow-Up-Daten

Die Patienten wurden nach den Standards der jeweiligen Klinik zum jeweiligen Zeitpunkt nachuntersucht. Im Allgemeinen wurden die Patienten alle 3-4 Monate im ersten Jahr nach der Operation, alle 6 Monate im zweiten bis fünften Jahr und im Anschluss einmal jährlich nachuntersucht. Die Nachkontrolle bestand aus Anamnese, klinischer Untersuchung, einem Routineblutbild und Sonographie des Abdomens. Die Indikation zur röntgenologischen Bildgebung mittels z.B. Computertomographie (CT) des Schädels (CCT), Thorax-CT oder Abdomen-CT in der Nachsorge unterlag individuellen Kriterien und wurde somit bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Metastasierung durchgeführt. Im Falle einer Filialisierung oder einer Progression des Tumorleidens im Verlauf der Nachsorge wurden unterschiedliche Therapiekonzepte nach den damaligen Standards des behandelnden Zentrums angewandt. Es handelt sich hierbei um erneute Operation,

Immun- und/oder Chemotherapieschemata sowie rein supportive Maßnahmen. Die Todesursache der verstorbenen Patienten wurde von den behandelnden Ärzten anhand von Krankenakten und Todesbescheinigungen oder durch die Todesbescheinigungen alleine bestimmt. Sie wurde als Tod durch den Tumor oder Tod durch anderweitige Ursachen kategorisiert. Um einer Verzerrung bei der Zuordnung entgegen zu wirken, wurden nur Patienten, welche NZK oder DBC als Todesursache vermerkt hatten, als tumorbedingt Verstorbene gewertet. Bei allen Patienten die demnach tumorbedingt verstorben waren, konnte vorher eine Progression ihres Tumorleidens festgestellt werden. Die Datenbank wurde im November 2011 eingefroren. Das Follow-Up wurde vom Zeitpunkt der ersten Tumor-OP bis zum Tod bei karzinomspezifisch bedingtem Tod bewertet. Die Follow-Up-Daten von Patienten, die bei Beendigung der Studie noch lebten, wurden bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge erhoben. Sollten die Patienten die Tumornachsorge beendet haben, so wurden die Informationen über das Überleben der Patienten aus Quellen- und Tumorregistern oder von behandelnden Ärzten erhoben. Patienten, die aus nichttumorbedingten Gründen vor Ende der Studie verstarben, wurden zum jeweiligen Todeszeitpunkt zensiert. Als Endpunkt der Studie galt das DSS. Das mediane Follow-Up der Patienten, die am Ende der Studie am Leben waren, betrug 48,1 Monate (IQR: 24-103, mean: 64,1).

3.5 Anwendung des postoperativen Karakiewicz-Nomogramms

Um die Anwendbarkeit des zur Prognosestratifizierung gebräuchlichen postoperativen Karakiewicz-Nomogramms bei DBC-Patienten zu untersuchen, wendeten wir dieses an der vorliegenden Studienpopulation an. „The Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit“ der Universität von Montreal, welches unter der Leitung von Prof. Dr. Pierre Karakiewicz steht, stellt hierzu unter www.nomogram.org ein frei verfügbares Online-Tool zur Verfügung, in welches die Daten unserer 95 Patienten mit DBC am 05.07.2012 eingegeben und somit die geschätzten DSS-Raten ermittelt werden konnten. Anschließend stellten wir diese Werte den realen DSS-Raten gegenüber.

3.6 Statistische Analysen

Der Shapiro-Wilk Normality Test wurde benutzt, um die Verteilung der kontinuierlichen Variablen zu untersuchen. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mediane mit Interquartilen (interquartile ranges; IQRs) dargestellt.

Das DSS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und auf den Zeitraum zwischen der Tumoroperation und dem tumorbedingten Versterben festgelegt.

Um die verschiedenen Überlebenskurven zu vergleichen, wurde der Log-Rank Test gewählt.

Zur Erarbeitung der Abhängigkeiten und Einflüsse der verschiedenen klinischen und pathologischen Parameter auf die karzinomspezifische Mortalität wurden univariate und multivariate Analysen mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells zur Überlebenszeitanalyse angewandt.

In allen Modellen wurde die Annahme der Cox Proportional Hazard durch den Grambsch-Therneau Test verifiziert.

Zur besseren Anwendbarkeit des Cox-Modells wurde die Tumorgroße als dichotomisierte Variable eingeschlossen. Der Cut-off konnte mittels Anwendung der Omnibus Funktion und durch Martingale Residuals identifiziert werden.

Die Diskriminierung des Cox-Regressionsmodells wurde mittels c-Index nach Frank Harrell beurteilt; mit einem c-Index von 1,0 für den Fall, dass das Modell perfekt zwischen Patienten mit unterschiedlichem Outcome diskriminierte und einem c-Index von 0,5 für den Fall, dass die Diskriminierung dem Zufallsprinzip folgte (102).

Ein Punktwert wurde auf Basis des β -Regressionskoeffizienten der signifikanten Variablen mit unabhängigem Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität im Cox-Modell berechnet. Dieser Wert wurde basierend auf der Beziehung zwischen dem zugehörigen Koeffizienten und dem kleinsten β -Regressionskoeffizienten des multivariaten Modells berechnet und anschließend auf die nächste ganze Zahl auf- oder abgerundet. Das finale Cox-Modell, bestehend nur aus den signifikanten Kofaktoren, wurde benutzt um die Risikogruppen zu bilden. Es wurde zusätzlich durch eine Bootstrap-Analyse der Gesamtkohorte (n=95) mit 200 Bootstrap-Samples intern validiert.

Anschließend konnten mittels dieser Faktoren, welche einen unabhängigen Einfluss auf Basis der multivariaten Analyse zeigten, drei Risikogruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko gebildet werden.

Die Daten wurden mit SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Die p-Werte liegen zweiseitigen Tests zugrunde. Die Signifikanz wurde bei einem bei $p \leq 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Patientenkriterien

Ausgewertet wurden 95 Patienten mit DBC, bei denen eine radikale (n=87) oder partielle Nephrektomie (n=8) erfolgte. Das mediane Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug 63,1 Jahre (IQR: 54,9-71,3).

In der folgenden Tabelle sind die erhobenen Patientendaten und Untersuchungskriterien abgebildet.

Tabelle 2: Patientendaten und Untersuchungskriterien

Parameter	Gesamtkohorte (n = 95)
Medianes Alter (IQR), Jahre	63,1 (54,9 – 71,3)
Geschlecht	
Männlich	62 (65,3 %)
Weiblich	33 (34,7 %)
Symptome bei Diagnosestellung	
Inzidentuell	30 (31,6 %)
Lokal	43 (45,3 %)
Systemisch	22 (23,2 %)
ASA-Score bei Diagnosestellung	
Score 1	4 (4,2 %)
Score 2	43 (45,3 %)
Score 3	45 (47,7 %)
Score 4	3 (3,2 %)
Therapie	
Radikale Nephrektomie	87 (91,6 %)
Partielle Nephrektomie	8 (8,4 %)
Mediane Tumorgroße (IQR), cm	6,5 (4,0 – 9,5)

Pathologischer Tumorstatus, pT	
pT1a	21 (22,1 %)
pT1b	11 (11,6 %)
pT2a	7 (7,4 %)
pT2b	2 (2,1 %)
pT3a	17 (17,9 %)
pT3b	25 (26,3 %)
pT3c	2 (2,1 %)
pT4	10 (10,5 %)
Pathologischer Lymphknotenstatus	
pN0/pNx	55 (57,9 %)
pN+	40 (42,1 %)
Vorhandensein von Fernmetastasen	
M0	52 (54,7 %)
M1	43 (45,3 %)
Fuhrman Grad	
G1	0
G2	20 (21,1 %)
G3	53 (55,8 %)
G4	22 (23,2 %)
Nebennierenbeteiligung	
Keine	88 (92,6 %)
Vorhanden	7 (7,4 %)
Resektionsrand	
Negativ	92 (96,8 %)
Positiv	3 (3,2 %)
Lymphovaskuläre Invasion	
Keine	40 (42,1 %)
Vorhanden	50 (52,6 %)
keine Angabe	5 (5,3 %)
Sarkomatoide Anteile	
Keine	75 (78,9 %)
Vorhanden	17 (17,9 %)
keine Angabe	3 (3,2 %)
Tumornekrose	
Keine	57 (60,0 %)
Vorhanden	38 (40,0 %)
Medianes Follow-up (IQR), Monate	
Lebende Patienten	48,1 (24 – 103)

Die untersuchte Kohorte wies fast doppelt so viele männliche wie weibliche (62 vs. 33) Patienten auf. Im Mittel waren sie bei Diagnosestellung 63,1 Jahre alt.

Es zeigte sich bei knapp einem Viertel der Patienten der vorliegenden Studienpopulation eine systemische und mit 45,3 % bei knapp der Hälfte eine lokale Symptomatik. Bei gut einem Drittel wurde das DBC zufällig entdeckt, ohne das Symptome bestanden hatten. Die Verteilung des ASA-Scores zeigt, dass mit 45,3 % ASA 2-Patienten und 47,7 % ASA 3-Patienten ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Patienten mit mittlerer und schwerer Allgemeinerkrankung bestand. Nur 4,2 % der Patienten wurden als ASA 1 und 3,2 % als ASA 4 eingestuft.

Fast alle Patienten wurden mittels offener oder laparoskopischer radikaler Nephrektomie operativ versorgt (91,6 %). Nur bei knapp einem Zehntel der Patienten wurde eine partielle Nephrektomie, offen oder laparoskopisch, vorgenommen (8,4 %).

Nicht ganz die Hälfte (n=41, 43,2 %) der untersuchten Tumoren begrenzten sich auf die Niere. Mit 56,8 % der Fälle präsentierten sich jedoch über die Hälfte der Tumoren über die Grenzen des Nierenparenchyms hinaus wachsend. Bei 42,1 % der DBC-Patienten konnten positive Lymphknoten nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu waren bei etwas mehr als der Hälfte der Fälle keine pathologischen Lymphknoten vorhanden. Mit 45,3 % zeigte sich bei fast der Hälfte der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine bereits eingetretene Fernmetastasierung. Gut die Hälfte der DBC wiesen eine LVI auf. Eine sarkomatoide Differenzierung war bei 17,9 % nachzuweisen (als positiv bewertet wenn $\geq 10\%$ sarkomatoide Anteile erkennbar waren). 79 % der untersuchten DBC wiesen einen hohen Fuhrman Grad (G3-4) auf, welcher eine fortgeschrittene Entdifferenzierung vom Ursprungsgewebe anzeigt. Bei zwei Dritteln der Tumore konnten nekrotische Anteile nachgewiesen werden (als positiv bewertet wenn $\geq 20\%$ nekrotische Areale sichtbar waren).

4.2 Univariate Analyse des karzinomspezifischen Überleben der Studienkriterien (univariates Cox-Modell)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des univariaten Cox-Modells abgebildet. Für jeden Parameter wurde das individuelle Hazard Ratio für den Endpunkt DSS dargestellt.

Tabelle 3: Univariates Cox-Regressions-Modell bezüglich des Endpunktes karzinomspezifisches Überleben

Parameter	Univariates Regressionsmodell Hazard Ratio (HR) (95 %-Konfidenzintervall (KI)), P-Wert
Alter (kont.), pro Jahr	1,02 (1,00 – 1,05), p=0,046
Weibliches Geschlecht (Ref.: männl. Geschlecht)	0,90 (0,51 – 1,59), p=0,717
Symptome (Ref.: inzidentiell)	4,72 (2,21 – 10,10), p<0,001
ASA Scores 3-4 (Ref.: Scores 1-2)	4,97 (2,63 – 9,39), p<0,001
Partielle Nephrektomie (Ref.: radikale Nephrektomie)	0,29 (0,07 – 1,17), p=0,083
Pathologische Tumorgroße (kont.), pro cm	1,13 (1,07 – 1,20), p<0,001
Tumorgroße >7 cm (Ref. ≤7 cm)	3,34 (1,93 – 5,78), p<0,001
pT3-4 (Ref. ≤pT2)	5,73 (2,90 – 11,33), p<0,001
pN+ Status (Ref.: pN0/pNx)	4,78 (2,66 – 8,56), p<0,001
Fernmetastasen, M1 (Ref.: keine Fernmetastasen)	11,48 (5,80 – 22,72), p<0,001
Fuhrman Grad 3-4 (Ref.: Grad 2)	4,67 (1,84 – 11,89), p=0,001
Nebennierenbeteiligung (Ref.: keine Nebennierenbeteiligung)	2,83 (1,26 – 6,36), p=0,012
Positiver Resektionsrand (Ref.: negativ)	3,69 (1,13 – 12,02), p=0,030
Lymphovaskuläre Invasion vorhanden (Ref.: keine LVI)	12,23 (5,33 – 28,06), p<0,001
Sarkomatoide Anteile (Ref.: keine sarkomatoiden Anteile)	1,41 (0,68 – 2,94), p=0,357
Tumornekrose (Ref.: keine Tumornekrose)	1,52 (0,88 – 2,61), p=0,134

Mittels univariater Analyse im Cox-Modell konnten einige klinische und pathologische Parameter mit deutlich signifikantem Einfluß auf das karzinomspezifische Überleben von DBC-Patienten ermittelt werden. Hierbei zeigten besonders die vorhandene Symptomatik (vs. inzidentell entdeckter Tumor), ein ASA Score 3-4 (vs. 2), positive Lymphknoten, das Vorhandensein von Fernmetastasen, ein Fuhrman Grad von 3-4 (vs. 2) und das Vorhandensein einer LVI durch jeweils einem p-Wert $\leq 0,001$ einen statistisch hochsignifikanten negativen Einfluß auf das karzinomspezifische Überleben. Zudem zeigte sich eine Tumorgroße von >7 cm gegenüber einem Tumor ≤ 7 cm und eine Tumorgroße pT 3-4 im Vergleich zu pT 2 mit $p < 0,001$ statistisch signifikant in Bezug auf das DSS.

Das Alter (HR 1,02, 95 %-KI: 1,00-1,05, $p=0,046$), eine Beteiligung der ipsilateralen Nebenniere (HR 2,83, 95 %-KI: 1,26-6,36, $p=0,012$) und ein positiver Resektionsrand (HR 3,69, 95 %-KI: 1,13-12,02, $p=0,030$) waren ebenso als signifikante prognostische Marker mit einem negativen Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben zu eruieren.

Bei den Parametern Geschlecht, partieller gegenüber radikaler Nephrektomie und dem Vorkommen von sarkomatoiden und nekrotischen Tumoranteilen konnte kein signifikanter Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität festgestellt werden.

4.3 Multivariate Analyse des karzinomspezifischen Überlebens (multivariates Cox-Modell)

Die Ergebnisse der multivariaten Analysen der Parameter mit signifikantem Einfluss auf die karzinomspezifischen Mortalitätsraten der gesamten Studienpopulation sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 4: Darstellung der in einem multivariaten Cox-Regressions-Modell signifikant mit dem Endpunkt karzinomspezifische Mortalität assoziierten Parameter sowie Angabe ihrer Punktwerte anhand der Regressionskoeffizienten

Parameter	Multivariates Regressionsmodell HR (95 %-KI), P-Wert (Rückwärtseliminierung)
ASA Scores 3-4 (Ref.: Scores 1-2)	5,42 (2,47 – 11,91), p<0,001 ASA Score 3-4: 1 Punkt
Tumorgröße >7 cm (Ref. ≤7 cm)	3,02 (1,52 – 6,03), p=0,002 Tumorgröße >7 cm: 1 Punkt
Fernmetastasen, M1 (Ref.: keine)	7,55 (3,09 – 18,46), p<0,001 M1: 2 Punkte
Fuhrman Grad 3-4 (Ref.: Grad 2)	8,12 (1,77 – 37,27), p=0,007 Grad 3-4: 2 Punkte
LVI vorhanden (Ref.: keine)	3,71 (1,47 – 9,34), p=0,005 LVI vorhanden: 1 Punkt

In der multivariaten Analyse zeigten ASA 3-4, Tumorgröße >7 cm, M1-Status, Fuhrman Grad 3-4 und ein positiver Lymphknotenstatus unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität, während das pT Stadium, der pN-Status, der positive Schnittrand, die Tumornekrose, die sarkomatoide Dedifferenzierung, die Art der chirurgischen Intervention, das Alter, das Geschlecht und die Symptomatik bei Diagnose weiter keine signifikante Assoziation mit der karzinomspezifischen Mortalität zeigten und aus diesem Grund in verschiedenen Zwischenschritten mittels rückwärtsgerichteter Elimination aus dem finalen Modell ausgeschlossen wurden.

Der ideale Cut-off bezüglich der Tumorgröße für die beste Modellqualität fand sich bei 7,08 cm. Basierend auf der Diskriminationsanalyse und unter Anwendung der Omnibus Funktion sowie von Martingale Residuals zeigte sich hier die beste prädiktive Aussagekraft. Zur besseren klinischen Anwendbarkeit setzten wir den Grenzwert für das multivariate Modell bei 7 cm. Im Vergleich zu alternativen Modellen mit einem gewählten Cut-off bei 6,5 cm oder 7,5 cm zeigte sich eine Verbesserung der prädiktiven Genauigkeit um 5,54 % beziehungsweise 2,17 %.

Zur Sensitivitätsanalyse des genutzten multivariaten Modells wurden weitere Analysen an der Subgruppe der Patienten mit nicht metastasiertem DBC durchgeführt. Hier zeigten sich die LVI (HR 13,75; 95 %-KI: 3,6-51,9), der dichotomisierte ASA Score (HR 276,01; 95 %-KI 1,0-77066,7), die Tumorgröße mit einem Cut-off bei 7 cm (HR 3.32; 95 %-KI 1.1-9.9) und ein dichotomisierter Fuhrman Grad (HR 8,32; 95 %-KI 1,1-64,7) alle signifikant mit einem besseren bzw. schlechterem karzinomspezifischem Überleben assoziiert und somit mit einem prognostischem Einfluss.

4.4 Zusammensetzung des Risikomodells und Beschreibung der Risikogruppen

Mit den Ergebnissen der multivariaten Regressionsmodelle (Bootstrapkorrigiert) wurde ein Risikomodell für die karzinomspezifische Mortalität mit einer Gesamtsumme zwischen 0 und 7 entwickelt. Um eine bessere Modellanwendbarkeit bezüglich der Tumorgröße zu erreichen, wurde in diesem Modell nur die dichotome

Variable größer bzw. kleiner 7 cm eingeschlossen, während auf den Einsatz der kontinuierlichen Tumorgöße verzichtet wurde (siehe vorangegangenes Kapitel).

Der Punktwert wurde auf Basis des β -Regressionskoeffizienten der signifikanten Variablen mit unabhängigem Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität im Cox-Modell berechnet. Dieser Wert wurde basierend auf der Beziehung zwischen dem zugehörigen Koeffizienten und dem kleinsten β -Regressionskoeffizienten des multivariaten Modells berechnet und anschließend auf die nächste ganze Zahl auf- oder abgerundet.

Für einen ASA-Score von 1-2 werden demnach 0 Punkte, für einen ASA-Score von 3-4 folglich 1 Punkt berechnet. Tumorgöße bis 7 cm ergibt keinen, über 7 cm 1 Punkt. Keine hämatoge Metastasierung bringt 0 Punkte, eine vorhandene Metastasierung hingegen 2. Fuhrman Grad 1-2 ergibt 0, Fuhrman Grad 3-4 summiert sich auf 2 Punkte. Ohne LVI wird kein Punkt vergeben, eine nachgewiesene lymphovaskuläre Invasion bringt 1 Punkt. (siehe auch Tabelle 4 in Kapitel 4.3).

Die Studienpopulation wurde in drei Gruppen aufgeteilt. Punktwerte von 0-2 erlaubten die Einteilung in die Gruppe mit dem niedrigsten Risiko (low risk; LR; n=26, 27 %), 3 Punkte in die intermediäre Risikogruppe (intermediate risk; IR; n=13, 14 %) und 4-7 Punkte in die Gruppe mit dem höchsten Risiko (high risk; HR; n=56, 59 %) eines karzinombezogenen Versterbens.

4.5 Univariate Analyse des karzinomspezifischen Überlebens in den Risikogruppen

Patienten, welche in die Gruppe mit niedrigem (low risk, LR), mit intermediärem (intermediate risk, IR) und mit hohem Risiko (high risk, HR) eingeteilt wurden hatten 5-Jahres-Überlebensraten von 96,2 %, 62,5 % und 7,7 % ($p < 0,001$; siehe Abbildung 1 unten).

Der univariate Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der karzinombezogenen Mortalität resultierte in Hazard-Ratios von 7,51 (95 %-KI: 0,78-72,52) für die Gruppe mit mittlerem Risiko und 64,13 (95 %-KI: 8,74-470,60) für die Hochrisikogruppe (Referenz: Niedrigrisikogruppe). Mit anderen Worten zeigten Patienten mit mittlerem und hohem Risiko im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe eine etwa 7,5fach bzw. 64fach höhere relative karzinomspezifische Mortalität. In der Abbildung 2 ist die

Kaplan-Meier Kurve des DSS der Studienpopulation, eingeteilt in die Risikogruppen, dargestellt.

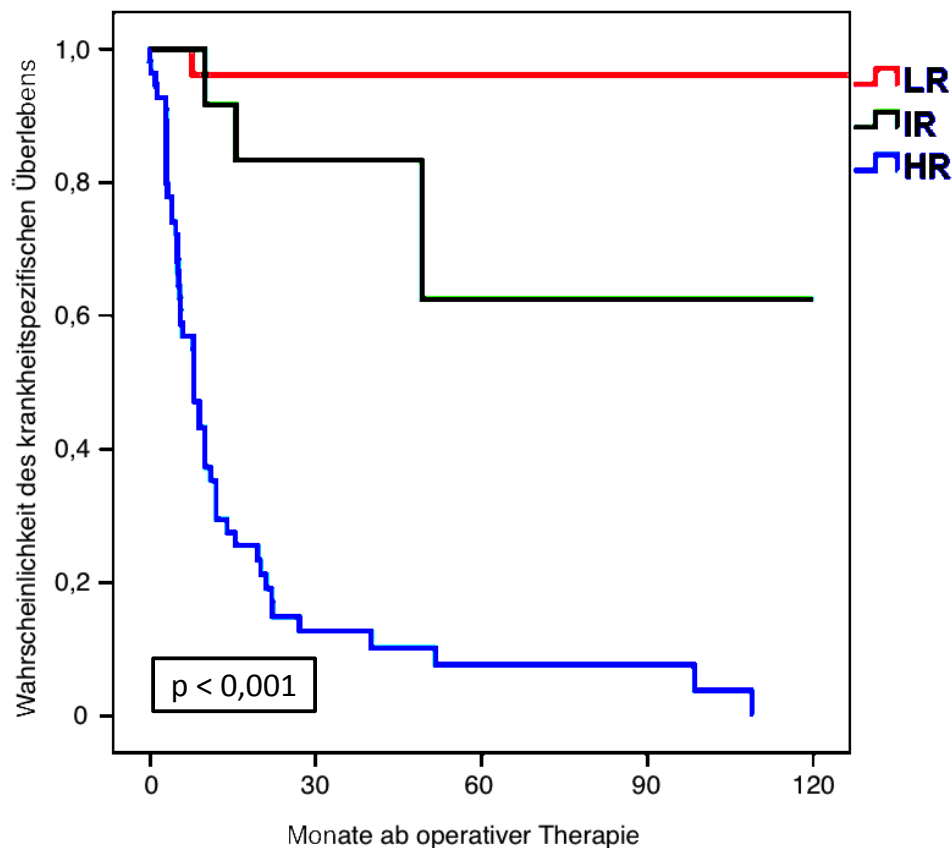


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot des DSS in Abhängigkeit der gebildeten Risikogruppen; Gruppen: LR= niedriges Risiko, IR= mittleres Risiko, HR= hohes Risiko

4.6 Interne Validität der unabhängigen Faktoren im multivariaten Modell und prädiktive Genauigkeiten nach Harrell

In allen Modellen wurde die Annahme der Cox Proportional Hazard durch den Grambsch-Therneau-Test verifiziert.

Der c-Index für die Diskriminierung/Vorhersagegenauigkeit des multivariaten Risikomodells für die karzinombezogene Mortalität lag bei 0,894 (95 %-KI: 0,820-0,967). Mit anderen Worten wurden durch Anwendung unseres erarbeiteten Risikomodells 89 von 100 Vergleichsentscheidungen richtig getroffen.

Das finale Cox-Modell wurde abschließend noch intern validiert durch eine Bootstrap-Analyse für die gesamte Kohorte (n=95). Die Analyse erfolgte mit 200 Bootstrap-Samples. Die Regressionskoeffizienten des Modells wurden somit im Kapitel 4.3 Bootstrap-korrigiert angegeben (siehe dort) und zeigten sich dabei stabil (Slope-Indizes für alle fünf signifikanten Parameter waren stets >0,93).

4.7 Vergleich der Überlebensraten mit den prognostizierten Überlebensraten durch das Karakiewicz-Nomogramm

Durch das Karakiewicz-Nomogramm wurde unserer Studienpopulation ein 1-, 2-, 5- und 10-Jahresüberleben von 72,1 %, 59,4 %, 47,2 % und 40,6 % prognostiziert. Tatsächlich zeigten sich in der vorliegenden Kohorte karzinomspezifische Überlebensraten von nur 60,4 %, 47,3 %, 40,3 % und 32,8 %. Das Karakiewicz-Nomogramm wies somit für DBC-Patienten eine unzureichende Kalibrierung auf, da es im Nomogramm zu einer deutlichen Überschätzung des realen DSS kam (Abbildung 3).

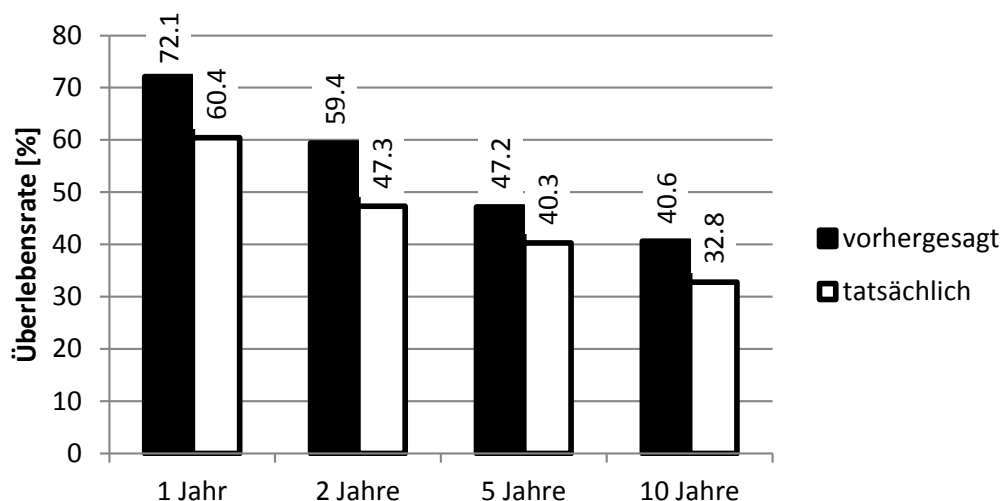


Abbildung 3: Vergleich der tatsächlichen und der durch das Karakiewicz-Nomogramm vorhergesagten Überlebensraten

5 Diskussion

Mit der hier vorliegenden Dissertationsarbeit können wir die schlechte Prognose für Patienten mit DBC auf Grund kompromittierter karzinomspezifischer Überlebensraten, wie sie bereits in der hierzu existierenden Literatur zu finden ist, bestätigen (2–5,84,103). Zwei Jahre nach der operativen Behandlung waren bereits mehr als 50 % der Patienten an ihrer onkologischen Erkrankung verstorben.

Weiter gelingt es uns den prognostischen Einfluss histopathologischer Kriterien wie LVI, sarkomatoide Entdifferenzierung und koagulative Tumornekrotisierung zu evaluieren, welcher bis dato noch nicht an DBC-Patienten untersucht worden war. In diesem Zusammenhang können wir die Rolle der LVI, welche bei 52,6 % der Patienten nachweisbar ist, als besonders relevanten prognostischen Faktor hervorheben. Patienten mit Tumoren, welche eine LVI aufwiesen, haben ein 3,7 fach höheres Risiko an ihrer Erkrankung zu versterben als Patienten, welche diesen Parameter nicht aufweisen.

Darüber hinaus entwickelten wir das erste Risikomodell speziell für operierte Patienten mit DBC, welches zudem eine exzellente prädiktive Genauigkeit aufweist. Dies erlaubt uns eine Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen mit absolut unterschiedlicher Prognose bezüglich ihres Überlebens. Mehr als ein Viertel unserer Kohorte können immerhin der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko zugeordnet werden. Diese Patienten zeigen eine sehr geringe Mortalitätsrate von nur 4 % nach fünf Jahren. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten unserer Studiengruppe (56/95, 59 %) müssen allerdings der Gruppe mit dem höchsten Risiko zugeordnet werden. Diese zeigen ein DSS von nur 8 % nach fünf Jahren. Die restlichen 14 % der Patienten unserer Studie lassen sich in eine Gruppe mit intermediärem Risiko, mit einem DSS von 62,5 % nach fünf Jahren, und somit mit einer Prognose zwischen der Hoch- und der Niedrigrisikogruppe, einteilen.

Bisher wurden nur drei Studien mit einer Patientenzahl von mindestens 50 mit DBC publiziert. Es handelt sich hierbei um die Studien von Wright et al. und Abern et al., beide basierend auf Daten der SEER-Datenbank, und die Studie von Tokuda et al. (2,3,5). Die Daten der beiden erstgenannten leiden unter den bekannten qualitativen

Mängeln populationsbasierter Registerstudien. Die Studie von Tokuda et al. dagegen zeigt Limitierungen durch das Fehlen multivariater Analysen und ein kurzes Follow-Up von nur 15 Monaten (2,3,5).

Unsere Arbeit, welche die größte Patientenserie mit operiertem DBC außerhalb der SEER-Datenbank beinhaltet, kann das Wissen um diese Tumorentität essentiell erweitern (2,3). Mit einem Anteil von nur 0,68 % DBC aus allen operierten NZK Patienten in unserer Datenbank repräsentiert dieser Subtyp eine außerordentlich seltene Variante. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer veröffentlichter Untersuchungen (2–5,84,103). Die DBC-Patienten unserer Datenbank waren bei Erstdiagnose im Median 63,1 Jahre (IQR 55-71) alt. Dies entspricht der Altersverteilung bei NZK Patienten im Allgemeinen (1).

Die Patienten, welche in dieser Datenbank erfasst sind, unterliegen für die Gesamtgruppe von Patienten mit DBC sicherlich einer positiven Selektion, da sie alle operiert wurden. Sie zeigten regelhaft bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium: 45 % hatten Fernmetastasen, 42 % zeigten einen positiven Lymphknotenstatus und 57 % hatten einen $pT \geq 3$ Tumor.

Mit 68 % hatte die Mehrheit der Patienten bei Erstdiagnose Symptome, zwei Drittel davon lokale und ein Drittel Allgemeinsymptome. Wie bei allen anderen NZK Entitäten können sarkomatoide Anteile ebenso bei DBC im Tumor vorkommen (102). In unserer Kohorte kann bei 18,5 % der 92 bezüglich sarkomatoider Anteile evaluierbaren Patienten (17/92) eine sarkomatoide Entdifferenzierung festgestellt werden (≥ 10 % sarkomatoider Anteil war als positiver Befund gefordert). Das Vorkommen sarkomatoider Anteile im Tumor erweist sich jedoch nicht als ein signifikanter prognostischer Faktor bezüglich der karzinomspezifischen Mortalität.

Eines der durch Srigley und Eble definierten Kriterien zur histopathologischen Diagnostik von DBC ist ein hoher Fuhrman Grad (G3-4) im Sinne einer weitgehenden Entdifferenzierung vom Ursprungsgewebe (6,47). Jedoch gibt es in der aktuellen Literatur immer mehr Hinweise auf ein vermehrtes Vorkommen von DBC mit niedrigem Fuhrman Grad (104). In der Karakiewicz-Studie und der auf der SEER-Datenbank beruhenden Studie von Wright et al. hatten die DBC mit Fuhrman Grad 1-2 einen Anteil von 20 % (8/41) bzw. 30 % (30/100). Im Kontrast hierzu steht die Studie von Tokuda et al., in der nur einer von 81 Patienten (1,2 %) einen Fuhrman Grad von 2 aufwies (5). In dieser hier präsentierten Studie hatte kein DBC-

Patient einen Fuhrman Grad 1, jedoch 20 Patienten (21 %) einen Fuhrman Grad 2. Mit einer karzinomspezifischen Mortalität von ca. 20 % nach 5 Jahren zeigt sich bei diesen Patienten ein deutlich besseres klinisches Outcome. Neben einer eventuellen Metastasierung (M1 vs. M0) ist der dichotomisierte Fuhrman Grad (3-4 vs. 2) der „härteste“ Faktor für die karzinomspezifische Mortalität mit dem höchsten Hazard-Ratio in unserem multivariaten Modell (HR 8,1, $p=0,007$). Basierend auf dem Fuhrman Grad und dem von uns entwickelten Risikomodell können DBC mit komplett unterschiedlichem biologischem und klinischem Verhalten differenziert werden (105).

Zwar hat der pN-Status einen signifikanten Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben in univariater Analyse (HR 4,8, $p<0,001$), dies kann aber überraschenderweise in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Allerdings stimmen diese Ergebnisse mit den Daten von Abern et al. überein. Auch sie konnten keinen unabhängigen Einfluss des pN-Status auf das DSS von 201 operierten DBC-Patienten der SEER Datenbank zeigen (HR 1,23, $p=0,65$) (2).

Eine multizentrische Arbeitsgruppe um Pierre Karakiewicz entwickelte 2007 ein Nomogramm zur Prädiktion des postoperativen DSS für alle NZK inklusive DBC auf Basis einer Kohorte mit 2530 Patienten (12). Auf Grund der hohen prädiktiven Genauigkeit von 87-89 %, die durch externe Validierung an 1422 Patienten bestätigt werden konnte, wird dieses Nomogramm zur Outcome-Vorhersage bei allen operierten NZK-Patienten empfohlen (12). Bei Anwendung des Karakiewicz-Nomogramms auf unsere Studienpopulation wird ein 1-, 2-, 5- und 10-Jahresüberleben von 72,1 %, 59,4 %, 47,2 % und 40,6 % vorhergesagt. Das tatsächliche DSS unserer Patientenkohorte beträgt jedoch nur 60,4 %, 47,3 %, 40,3 % und 32,8 %. Folglich ist dieses Nomogramm von Karakiewicz zur Vorhersage des DSS bei Patienten mit operiertem DBC nicht anwendbar, da es die Überlebensraten von DBC-Patienten überschätzt. Die ungenaue Kalibrierung des Karakiewicz-Nomogrammes in der Anwendung bei DBC-Patienten basiert mutmaßlich auf einem Zusammenschluss aller NZK-Subtypen mit Unterrepräsentierung des DBC (12). Dieser Aspekt bestätigt die Forderung, dass ein eigenes unabhängiges Prognosemodell für operierte DBC-Patienten nötig ist, da die differente Prognose dieser Patienten nicht in NZK-Gesamt-Modellen abgebildet werden kann.

Diese Studie basiert auf der größten Studienkohorte außerhalb populationsbasierter Studien und repräsentiert den ersten Versuch, einen verlässlichen Risikoscore zu entwickeln, um die individuelle Risikostratifizierung von Patienten mit DBC vornehmen zu können. In Bezug auf die Robustheit der Ergebnisse ist die Heterogenität der Daten, bedingt durch den multinational-multizentrischen Charakter der Studie, als Vorteil hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit des Risikomodells zu sehen.

Das entwickelte Risikomodell ist ein Werkzeug für die risikostratifizierte und evidenzbasierte Patientenberatung. Ebenso erleichtert es die Planung von Nachsorgeuntersuchungen und die Entscheidungsfindung bezüglich einer Aufnahme in adjuvante Therapiestudien nach der primär operativen Therapie.

Trotz guter Ergebnisse in der internen Validierung muss unser Modell vor der breiten Anwendung im klinischen Alltag noch durch eine andere Arbeitsgruppe mit separatem Datenpool extern validiert werden.

Separate Aufführung der Studienlimitierungen

Diese Studie zeigt alle Limitierungen, die eine Studie mit retrospektiver Datenanalyse beinhaltet. Der wichtigste kritische Punkt stellt hierbei der Umstand dar, dass wir keinen zentral-histopathologischen Review unserer 95 DBC-Patienten durchführen konnten. Dies ist eine erhebliche Limitation unserer Studie und könnte zu einer Re-Klassifikation mancher DBC in andere histologischen Subtypen führen. Andererseits sind alle Studienzentren der CORONA- und SATURN-Arbeitsgruppe Referenzkliniken mit einer angeschlossenen Pathologie, die sich stets durch eine hohe uropathologische Expertise auszeichnet. Der Versuch eines zentralen histopathologischen Reviews scheiterte jedoch am multinationalen und transatlantischen Hintergrund der Arbeitsgruppe und konnte somit nicht umgesetzt werden.

Einschränkend ist zu sagen, dass in der vorliegenden Studie, wie auch bei der Studie von Wright et al., nicht bei allen Patienten eine Lymphknotendissektion durchgeführt wurde. Um einem Selektionsbias entgegen zu wirken wurden diese Patienten nicht von der Studie ausgeschlossen. Für die multivariate Analyse wurden diese mit pNx-Status (n=32, 33,6 %) als N0 definiert. Dies kann im Vergleich mit einer Analyse bei

vollständiger Information bezüglich des tatsächlichen pN-Status und bei in allen Fällen erfolgter Lymphknotendisektion zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Allerdings stellt der Verzicht auf die Lymphadenektomie bei NZK-Patienten ohne Markerläsion in der Bildgebung bzw. ohne intraoperative Vergrößerung der Lymphknoten den therapeutischen Standard dar und wird von der EAU-Guideline mit dem Empfehlungsgrad A belegt (1). Eine weitere Limitierung der Studie ist, dass es Unterschiede in den tatsächlich durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen an den verschiedenen beteiligten Krankenhäusern gegeben haben könnte. Zusätzliche Unterschiede könnten auf die Variabilität der operativen Techniken in den beteiligten Zentren, inklusive des Zugangsweges (transperitoneal vs. retroperitoneal) zurückzuführen sein. Der daraus resultierende Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben sollte jedoch zu vernachlässigen sein. Eine entscheidende Limitierung unserer Daten mit potentielltem Einfluss auf den Studienendpunkt stellt die fehlende Information zur Salvagetherapie im Rezidivfall dar. Obwohl Immuntherapie, verschiedene Chemotherapieschemata und die Resektion vorhandener Metastasen bisher keinen Effekt auf das Überleben von Patienten mit rekurrentem DBC gezeigt haben, können potenzielle Unterschiede im Überleben nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Diese Informationen liegen im CORONA-Projekt sowie im SATURN-Projekt nicht vor, so dass es nicht möglich war, diesen Punkt in die statistischen Analysen mit einzubeziehen. Trotz dieser Limitierungen liefert diese Studie die größte Patientenserie mit operierten DBC außerhalb der SEER Datenbank und bietet einen erheblichen Erkenntnisgewinn über diese noch schlecht verstandene seltene Entität des NZK.

6 Zusammenfassung

Das Ductus-Bellini- Karzinom (DBC) ist ein seltener ($<1\%$ der NZK) und aggressiver Tumor des medullären Nierenparenchyms. Da bislang nur wenige Studien die onkologische Prognose der Patienten mit operiertem DBC anhand klinischer und pathologischer Parameter untersucht haben, evaluierten wir solche Kriterien mit prognostischem Effekt auf das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific survival, DSS).

Aus einer multinational-multizentrischen Kohorte von 14047 Patienten mit operiertem Nierenzellkarzinom extrahierten wir die Daten von 95 Patienten mit DBC. Die Daten entstammen insgesamt 18 europäischen und amerikanischen Zentren der CORONA (Collaborative Research On Renal Neoplasms Association) und SATURN (Surveillance and Treatment Update Renal Neoplasms) Projekte sowie der Universitäten Hamburg und Regensburg. Multivariate Cox-Regressionsanalysen wurden angewandt, um den Einfluss bestimmter Parameter auf das DSS zu bestimmen. Das mediane Follow-up der zum Studienende lebenden Patienten lag bei 48,1 Monaten (IQR 24-103).

Die Ergebnisse dieser multi-institutionellen Studie zeigen karzinomspezifische Überlebensraten nach 1, 2, 5 und 10 Jahren bei 60,4 %, 47,3 %, 40,3 % und 32,8 %. Die klinischen und pathologischen Variablen präoperativer ASA Score (American Society of Anesthesiologists) 3-4, Tumorgöße >7 cm, Fernmetastasierung (M1), Fuhrman-Grad 3-4 und lymphovaskuläre Invasion lassen sich als diejenigen unabhängigen Kriterien identifizieren, welche die größte prädiktive Aussagekraft bezüglich der karzinomspezifischen Mortalität nach Primärchirurgie zeigen.

Mit diesen genannten Merkmalen entwickelten wir ein äußerst valides Vorhersagemodel, um Patienten mit DBC in Risikogruppen gemäß dem individuellen Risiko, an diesem Tumor zu versterben, einzuteilen. 27 % ($n=26$) der Patienten können der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko und einer sehr geringen Mortalitätsrate von nur 4 % nach fünf Jahren zugeordnet werden. 59 % ($n=56$) der Patienten weisen jedoch ein hohes Risiko auf. Diese zeigen ein DSS von nur 8 % nach fünf Jahren. Die restlichen 14 % ($n=13$) der Patienten dieser Studie lassen sich

in eine Gruppe mit intermediärem Risiko, mit einer Prognose die mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62,5 % zwischen denen der Hoch- und der Niedrigrisikogruppe liegt, einteilen.

Mit einem c-Index von 0,894 (95 %-KI: 0,820-0,967) für die Vorhersagegenauigkeit unseres multivariaten Risikomodells konnten wir eine äußerst gute Prädiktion der karzinombezogenen Mortalität erreichen.

Diese Klassifizierung hilft unter anderem, die Nachsorge der Patienten zu individualisieren, klinische Entscheidungen über eine optionale adjuvante Therapie oder den Einschluss der Patienten in eine klinische Studie zu erleichtern. Vor breiter Anwendung unseres Prognosemodells in der klinischen Routine bedarf es einer externen Validierung der Ergebnisse dieser Studie.

7 Literaturverzeichnis

1. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European Urology* 2015;67(5):913–24. eng.
2. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012;80(1):140–6. eng.
3. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *The Journal of Urology* 2009;182(6):2595–9. eng.
4. Karakiewicz PI, Trinh Q, Rioux-Leclercq N, La Taille A de, Novara G, Tostain J, Cindolo L, Ficarra V, Artibani W, Schips L, Zigeuner R, Mulders PF, Lechevallier E, Coulange C, Valeri A, Descotes J, Rambeaud J, Abbou CC, Lang H, Jacqmin D, Mejean A, Patard J. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *European Urology* 2007;52(4):1140–5. eng.
5. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *The Journal of Urology* 2006;176(1):40-3; discussion 43. eng.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655–63. eng.
7. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):612–24. eng.
8. Steiner T, Knels R, Schubert J. Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *European Urology* 2004;46(3):327–30. eng.
9. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 2001;166(1):63–7. eng.

10. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, La Taille A de, Tostain J, Mulders PFA, Bensalah K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valeri A, Descotes J, Rambeaud J, Mejean A, Montorsi F, Bertini R, Patard J. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *European Urology* 2009;55(2):287–95. eng.
11. Patard J, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, La Taille A de, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guille F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 2004;172(3):858–62. eng.
12. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh Q, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, La Taille A de, Tostain J, Mulders PFA, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes J, Lang H, Mejean A, Patard J. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1316–22. eng.
13. Ficarra V, Brunelli M, Cheng L, Kirkali Z, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Montironi R, Novara G, van Poppel H. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. *European Urology* 2010;58(5):655–68. eng.
14. Veeratterapillay R, Simren R, El-Sherif A, Johnson MI, Soomro N, Heer R. Accuracy of the revised 2010 TNM classification in predicting the prognosis of patients treated for renal cell cancer in the north east of England. *Journal of Clinical Pathology* 2012;65(4):367–71.
15. Kuczyk M, Wegener G, Merseburger AS, Anastasiadis A, Machtens S, Zumberg A, Hartmann JT, Bokemeyer C, Jonas U, Stenzl A. Impact of tumor size on the long-term survival of patients with early stage renal cell cancer. *World J Urol* 2005;23(1):50–4. eng.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471–4.

17. Rothman J, Eggleston B, Wong Y, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological Characteristics of Localized Renal Cell Carcinoma Correlate With Tumor Size: A SEER Analysis. *The Journal of Urology* 2009;181(1):29–34.
18. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, Stratton KL, Herrell SD, Davis R, Cookson MS, Smith JA, Chang SS. Urinary Collecting System Invasion Is a Predictor for Overall and Disease-specific Survival in Locally Invasive Renal Cell Carcinoma. *Urology* 2011;78(1):99–104.
19. Brookman-May S, May M, Zigeuner R, Shariat S, Scherr D, Chromecki T, Moch H, Wild P, Mohamad-Al-Ali B, Cindolo L, Wieland W, Schips L, Cobelli O de, Rocco B, Santoro L, Nunzio C de, Tubaro A, Coman I, Feciche B, Truss M, Dalpiaz O, Hohenfellner M, Gilfrich C, Wirth M, Burger M, Pahernik S. Collecting System Invasion and Fuhrman Grade But Not Tumor Size Facilitate Prognostic Stratification of Patients With pT2 Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology* 2011;186(6):2175–81.
20. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, Tostain J, Guille F, Cindolo L, La Taille A de, Abbou C, Salomon L, Rioux-Leclercq N, Patard J. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 2009;182(3):854–9. eng.
21. Karakiewicz PI, Trinh Q, Bhojani N, Bensalah K, Salomon L, La Taille A de, Tostain J, Cindolo L, Altieri V, Ficarra V, Schips L, Zigeuner R, Mulders PFA, Valeri A, Descotes J, Mejean A, Patard J. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *European Urology* 2007;51(6):1616–24. eng.
22. Trinh Q, Schmitges J, Bianchi M, Sun M, Shariat SF, Sammon J, Jeldres C, Zorn K, Sukumar S, Perrotte P, Graefen M, Rogers CG, Peabody JO, Menon M, Karakiewicz PI. Node-positive renal cell carcinoma in the absence of distant metastases: predictors of cancer-specific mortality in a population-based cohort. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E21-7. eng.

23. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(8):2530–40. eng.
24. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96. eng.
25. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63. eng.
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(34):5794–9.
27. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, Pantuck AJ, Zigeuner R, Karakiewicz PI. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *European Urology* 2011;60(4):644–61. eng.
28. Parker AS, Lohse CM, Chevile JC, Thiel DD, Leibovich BC, Blute ML. Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2006;68(4):741–6. eng.
29. Brookman-May S, Burger M, Wieland WF, May M. Re: Todd M. Morgan, Dominic Tang, Kelly L. Stratton, et al. Preoperative Nutritional Status Is an Important Predictor of Survival in Patients Undergoing Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:923–8. *European Urology* 2011;60(5):e45.
30. Morgan TM, Tang D, Stratton KL, Barocas DA, Anderson CB, Gregg JR, Chang SS, Cookson MS, Herrell SD, Smith JA JR, Clark PE. Preoperative nutritional

- status is an important predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. *European Urology* 2011;59(6):923–8. eng.
31. Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, Tanaka N, Kanao K, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(9):831–5. eng.
32. Brookman-May S, May M, Shariat SF, Xylinas E, Stief C, Zigeuner R, Chromecki T, Burger M, Wieland WF, Cindolo L, Schips L, Cobelli O de, Rocco B, Nunzio C de, Feciche B, Truss M, Gilfrich C, Pahernik S, Hohenfellner M, Zastrow S, Wirth MP, Novara G, Carini M, Minervini A, Simeone C, Antonelli A, Mirone V, Longo N, Simonato A, Carmignani G, Ficarra V. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project). *European Urology* 2013;64(3):472–7. eng.
33. Cindolo L, Patard J, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, La Taille A de, Altieri V, Lobel B, Zigeuner RE, Artibani W, Guillé F, Abbou CC, Salzano L, Gallo C. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005;104(7):1362–71. eng.
34. Tan M, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T, Tan PH, Wong CF, Lau W, Cheng C. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(23):5314–24. eng.
35. Cindolo L, Chiodini P, Brookman-May S, Cobelli O de, May M, Squillacciotti S, Nunzio C de, Tubaro A, Coman I, Feciche B, Truss M, Wirth MP, Dalpiaz O, Chromecki TF, Shariat SF, Sanchez-Chapado M, Del Carmen Santiago Martin M, Rocco B, Salzano L, Lotrecchiano G, Berardinelli F, Schips L. Assessing the accuracy and generalizability of the preoperative and postoperative Karakiewicz nomograms for renal cell carcinoma: results from a multicentre European and US study. *BJU Int* 2013. ENG.

36. Klatte T, Patard J, Martino M de, Bensalah K, Verhoest G, La Taille A de, Abbou C, Allhoff EP, Carrieri G, Riggs SB, Kabbinar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *The Journal of Urology* 2008;179(5):1719–26. eng.
37. Eble JN. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, Oxford: IARC Press; Oxford University Press (distributor); 2004. 359 p. ISBN: 9789283224150.
38. Hammerschmied CG, Walter B, Hartmann A. Renal cell carcinoma 2008. Histopathology, molecular genetics and new therapeutic options [Nierenzellkarzinom 2008. Histopathologie, Molekulargenetik und neue Therapien]. *Pathologie* 2008;29(5):354–63. ger.
39. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88–96. eng.
40. Stakhovskiy O, Yap SA, Leveridge M, Lawrentschuk N, Jewett MAS. Small renal mass: what the urologist needs to know for treatment planning and assessment of treatment results. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):1267–73. eng.
41. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101(8):949–58. eng.
42. Patard J, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90(4):358–63. eng.
43. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):801–7. eng.
44. Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jonsdottir GM, Kristjansson K, Hardarson S, Magnusson K, Gulcher J, Stefansson K, Amundadottir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates

- genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002;100(4):476–9. eng.
45. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, Hes O, Bacchi CE, Castro MG de, Hansel DE, Zhou M, Vankalakunti M, Salles PG, Cabrera RA, Gown AM, Amin MB. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1265–78. eng.
46. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S2-S23. eng.
47. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15(1):54–67. eng.
48. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage. *The Journal of Urology* 2012;188(2):391–7.
49. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Perrotte P, Antebi E, Patard J, Montorsi F, Karakiewicz PI. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009;103(11):1496–500.
50. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51(2):203–5. eng.
51. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *The Journal of Urology* 2003;170(6 Pt 1):2217–20. eng.
52. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26(6):1795-806; discussion 1806-10. eng.

53. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005;65(1):49–54. eng.
54. Gunia S, Erbersdobler A, Koch S, Otto W, Stabiano S, D`Alterio C, Brookman-May S. Protein gene product 9.5 is diagnostically helpful in delineating high-grade renal cell cancer involving the renal medullary/sinus region from invasive urothelial cell carcinoma of the renal pelvis. *Human Pathology* 2012.
55. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR JR, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of Urology* 2007;178(1):41–6. eng.
56. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *European Urology* 2009;55(5):1171–8. eng.
57. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002;60(6):998–1002. eng.
58. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, Zisman A. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75(2):277–80. eng.
59. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, Bitker M, Chartier-Kastler E, Richard F, Roupert M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The Journal of Urology* 2009;181(1):35–41. eng.
60. van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal J, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European Urology* 2007;51(6):1606–15. eng.

61. Ljungberg B. Nephron-Sparing Surgery Strategy: The Current Standard for the Treatment of Localised Renal Cell Carcinoma, European Urology Supplements Volume 10, Issue 3, May 2011, Pages e49–e51 Update Uro-Oncology 2011 8th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology (ESOU) [Internet]. 10th ed.: European Urology Supplements. 2011 [cited 2013 Mar 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905611000273>.
62. Chapman D, Moore R, Klarenbach S, Braam B. Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Can Urol Assoc J. [Internet] 2010 [cited 2015 Jan 11]:337–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950769/>. en.
63. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber G, Stein RJ, Desai MM, Kavoussi LR, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. The Journal of Urology 2009;182(5):2172–6. eng.
64. Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, Ono Y, McDougall EM, Clayman RV. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. The Journal of Urology 2002;167(3):1257–62. eng.
65. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. The Journal of Urology 2007;177(3):862–6. eng.
66. Luo J, Zhou F, Xie D, Zhang Z, Liao B, Zhao H, Dai Y, Chen L, Chen W. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. World J Urol 2010;28(3):289–93. eng.
67. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stockle M. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. The Journal of Urology 2004;171(6 Pt 1):2155-9; discussion 2159. eng.
68. Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, Timilshina N, Margel D, Finelli A. Ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy impacts overall survival. BJU Int 2013;111(3b):E54.

69. Su J, Zhu D, Liang W, Xie W. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(21):3885–90. eng.
70. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, Leibovich BC. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *European Urology* 2011;60(3):458–64. eng.
71. Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(4):277–82. eng.
72. Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Fujikawa K, Fukuzawa S, Takeuchi H, Ogawa O. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003;62(1):40–5. eng.
73. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TRL, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European Urology* 2012;61(5):972–93. eng.
74. Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, Prijck L de, Sylvester R. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European Urology* 2009;55(1):28–34. eng.
75. Capitanio U, Matloob R, Suardi N, Abdollah F, Castiglione F, Di Trapani D, Russo A, Briganti A, Carenzi C, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P, Bertini R. The extent of lymphadenectomy does affect cancer specific survival in pathologically confirmed T4 renal cell carcinoma. *Urologia* 2012;79(2):109–15. eng.

76. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Abdollah F, Castiglione F, Briganti A, Carenzi C, Roscigno M, Montorsi F, Bertini R. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended: a sensitivity curve analysis. *BJU Int* 2013;111(3):412–8. eng.
77. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, Meng MV. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *The Journal of Urology* 2011;185(5):1615–20. eng.
78. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology* 2011;261(2):375–91. eng.
79. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2009;23(1):81–8. eng.
80. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *European Urology* 1982;8(6):340–2. eng.
81. Maulard-Durdux C, Mejean A, Dufour B, Hennequin C, Chretien Y, Vignes B, Droz D, Delanian S, Housset M. Value of postoperative radiotherapy in malignant tumors of the upper urinary tract. Apropos of a series of 26 patients [Interet de la radiotherapie postoperatoire dans les tumeurs malignes de la voie excretrice superieure. A propos d'une serie de 26 patients]. *Bull Cancer* 1996;83(11):940–4. fre.
82. Shishikura Y, Suzuki M. Clinicopathologic study of 97 cases of small renal cell carcinomas using DNA flow cytometric analyses. *Pathol Int* 1996;46(12):947–52. eng.
83. Kenney PA, Wood CG. Integration of surgery and systemic therapy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2012;39(2):211-31, vii. eng.
84. Mejean A, Roupret M, Larousserie F, Hopirtean V, Thiounn N, Dufour B. Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *The Journal of Urology* 2003;169(4):1287–90. eng.

85. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(13):2873–82. eng.
86. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145–51. eng.
87. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, Clermont H de, Dilhuydy MS, Ravaud A. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology* 2011;80(3-4):214–8. eng.
88. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, Banu A, Duclos B, Rolland F, Escudier B, Arakelyan N, Culine S. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *The Journal of Urology* 2007;177(5):1698–702. eng.
89. Figlin R, Sternberg C, Wood CG. Novel agents and approaches for advanced renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 2012;188(3):707–15. eng.
90. McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2298–305. eng.
91. Hudes GR, Carducci MA, Choueiri TK, Esper P, Jonasch E, Kumar R, Margolin KA, Michaelson MD, Motzer RJ, Pili R, Roethke S, Srinivas S. NCCN Task Force report: optimizing treatment of advanced renal cell carcinoma with molecular targeted therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 1:S1-29. eng.
92. Bukowski RM. Third Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Development in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Front. Oncol.* 2012;2.
93. Grünwald V, Merseburger. Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. *OTT* 2012:111.

94. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, Lyulko AA, Anischenko AA, Chacko RT, Doval DC, Strahs A, Slichenmyer WJ, Bhargava P. Antitumor Activity and Safety of Tivozanib (AV-951) in a Phase II Randomized Discontinuation Trial in Patients With Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(14):1678–85.
95. Figlin R, Rathmell W, Rini B. *Renal Cell Carcinoma*: Springer; 2012. ISBN: 9781461424000.
96. Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, Mancin M, Pusceddu S, Catena L, Platania M, Guadalupi V, Martinetti A, Bajetta E. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. *Oncology* 2007;73(3-4):204–9. eng.
97. Saylor PJ, Michaelson MD. New treatments for renal cell carcinoma: targeted therapies. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(6):645–56. eng.
98. Kapoor A, Figlin RA. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(16):3618–30. eng.
99. Bellmunt J, Dutcher J. Targeted therapies and the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2013;24(7):1730–40.
100. Dutcher JP, Souza P de, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202–9.
101. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf, Ingo G H, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007;356(22):2271–81. eng.
102. Harrell Jr FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors - Harrell - 1998 - *Statistics in Medicine* - Wiley Online Library [Internet]. 1996 [cited 2013 Mar 7].

103. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, Cosciani Cunico S, Imbimbo C, Longo N, Martignoni G, Martorana G, Minervini A, Mirone V, Montorsi F, Schiavina R, Simeone C, Serni S, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Carmignani G. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *European Urology* 2010;58(4):588–95. eng.
104. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology* 1997;50(5):679–84. eng.
105. Vazquez-Lavista LG, Uribe-Uribe N, Gabilondo-Navarro F. Collecting duct renal cell carcinoma: two different clinical stages, two different clinical outcomes. *Urol Int* 2008;81(1):116–8. eng.

8 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn PD Dr. med. Matthias May angeregt und in ihrer Ausarbeitung überwacht.

Hamburg, den 24.09.2015

Valentina Wenzl

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, ohne deren Hilfestellung und Unterstützung die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre:

Großer Dank gebührt zunächst Herrn PD Dr. med. Matthias May, Leitender Oberarzt der Urologischen Klinik in Straubing, unter dessen Leitung ich diese Arbeit anfertigen durfte. Bei ihm möchte ich mich besonders für die interessante Themenstellung und großartige Unterstützung bedanken. Vor allem bedanke ich mich für die kritischen und äußerst konstruktiven inhaltlichen Anmerkungen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Burger, Ordinarius der Urologischen Klinik der Universität Regensburg, für die Möglichkeit an seiner Universitätsklinik wissenschaftlich arbeiten und diese Dissertation realisieren zu dürfen.

Herrn Dr. med. Atiqullah Aziz möchte ich danken für die unentbehrliche Hilfe bei der Sortierung und Auswertung der großen Datenmengen. Er leistete mit konstruktiver und freundlicher Kritik einen großen Beitrag zur Fertigstellung der Arbeit.

Bei Frau PD Dr. med. Sabine Brookman-May möchte ich mich für die herzliche Aufnahme in das CORONA-Team und die hervorragende Unterstützung vor allem meiner ersten Schritte in der klinischen Forschung bedanken.

Ein großer Dank geht an Herrn Johannes Schütz, der mir nicht nur mit zahlreichen Tipps die Arbeit am Computer unendlich erleichterte, sondern mich in jeder Hinsicht liebevoll unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in den Jahren meines Studiums und während der Fertigstellung dieser Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt hat: meine Mutter durch Korrekturlesungen, mein Vater und meine Schwester durch die motivierenden Nachfragen nach den Fortschritten meiner Arbeit.
